

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Ein Beitrag zu dem Problem
fibrinolytischer Nachblutungen**

Hans-Jürgen Ketnath



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0040

Aus dem Städtischen Krankenhaus München rechts der Isar
Thoraxchirurgische Abteilung
(Leitender Arzt: Priv. Doz. Dr. E. K u g e l)

Ein Beitrag zu dem Problem
fibrinolytischer Nachblutungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Jürgen Ketnath
aus München

München 1964/5

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Kugel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Zenker

Dekan: *Prof. Dr. R. Zenker*

Tag der mündlichen Prüfung: *21.12 1965.*

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	3
II. Geschichtliches	3
III. Das fibrinolytische Enzymsystem	5
Profibrinolysin	6
Fibrinolysin	8
Aktivierung von Profibrinolysin	10
Inhibitoren	18
IV. Erläuterungen zur Physiologie der Fibrinolyse	23
1. Normale fibrinolytische Aktivität	23
3. Die physiologischen Auswirkungen der Fibrinolyse	26
V. Die pathologische Proteolyse	28
a) Proteolytische Blutungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie	34
b) Proteolytische Blutungen in der Lungenchirurgie	35
Proteolytische Blutungen während Verwendung extrakorporaler Kreislaufsysteme	37
c) Proteolytische Blutungen bei Prostataoperationen und Prostatakrebs	38
VI. Anfibrinolytische Therapie mit Epsilonaminocaprinsäure (EACS)	39
VII. Ergebnisse eigener Untersuchungen	46
Diskussion	50
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56

I. Einleitung

Die Fibrinolyse, man versteht darunter die Auflösung ausgefallenen Fibrins in lösliche Produkte, ist ein seit langem bekannter enzymatischer Vorgang, der wegen seiner engen Beziehung zur Blutgerinnung auch als vierte Phase der Blutgerinnung bezeichnet wird. Das normalerweise bestehende Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse kann unter gewissen Umständen auf die Seite verstärkter Fibrinolyse verlagert werden. Eine erhöhte Lysistendenz kann sich in einer erhöhten Blutungsneigung bemerkbar machen. Am häufigsten wurde diese erhöhte Blutungsneigung bei obstetrischen Komplikationen, sowie bei Operationen, vor allem im Bereich der Prostata, des Pankreas und bei thoraxchirurgischen Eingriffen beobachtet. Bedeutung für die ärztliche Therapie erlangte die Fibrinolyse durch die Möglichkeit, ihre Aktivität einesteils anzuregen, andernteils zu hemmen. Eine Anregung oder Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität ist das Ziel der Thrombose- und Embolietherapie und spielt außerdem bei der beschleunigten Auflösung fibrinöser Exsudatmassen und bei der Wundheilung eine Rolle.

Die Hemmung der fibrinolytischen Aktivität ist Ziel einer Therapie, die eine pathologisch gesteigerte Lysis einzudämmen versucht. Wir wollen uns mit dieser pathologisch gesteigerten Proteolyse, in diesem Fall nach thoraxchirurgischen Eingriffen an der Lunge und den möglichen Ursachen dieser Erhöhung des fibrinolytischen Potentials befassen. Besonderes Augenmerk soll jedoch auf die therapeutische Beeinflussung dieser krankhafterweise gesteigerten fibrinolytischen Aktivität gerichtet werden.

II. Geschichtliches

Daß das Blut plötzlich Verstorbener flüssig blieb, oder sich nach vorausgegangener Gerinnung wieder verflüssigte, war bereits Morgagni (1) aufgefallen. 1761 schrieb er über einen Obduktionsfall folgendes: „Sanguis autem in cadavere ad fluorem potius quam ad concretionem vergebat.“ 1846 berichtete Virchow (2) über die Auflösung des Faserstoffes (daß es sich um Fibrin handelte, war ihm nicht bekannt) im Blut sezierter Menschen. Die

Aktivierung der Fibrinolyse in-vitro führten Denys und Marbais 1889 (3) durch, in dem sie dem Serum Chloroform zusetzten und daraufhin das Auftreten eines proteolytischen Enzyms beobachteten. Dastre (4) prägte 1893 den Ausdruck „Fibrinolyse“. Er beschrieb eine erhöhte Lysis bei Hunden, an denen er einen Aderlaß vorgenommen hatte. 1905 führte Nolf (5) bei Hunden eine Blutfibrinolyse dadurch herbei, daß er Pepton in die Jugularvene injizierte und so einen Schock auslöste, der eine Fibrinolyse zur Folge hatte. 1908 löste Nolf (6) durch Zusatz von reinem Thrombin zum Fibrinogen des Blutes eine Gerinnung aus. Bald darauf beobachtet er eine Lysis des entstandenen Fibrins. Er sieht im Thrombin ein proteolytisches Ferment, das sowohl Gerinnung wie auch Lysis bewirken kann. Er denkt an die Zusammensetzung des Thrombins aus „Thrombozym“ mit lytischem und „Thrombogen“ mit antilytischem Charakter. Die von ihm beschriebene „Thrombolyse“ käme durch Überwiegen der lytisch wirkenden Substanz zustande. Spätere Untersuchungen durch Guest und Ware (7), sowie Marx (8) können diese Beobachtungen teilweise bestätigen. Die Möglichkeit, die Fibrinolyse in-vitro und in-vivo jederzeit auszulösen, wurde durch eine wichtige Entdeckung von Tillet und Garner (9) gegeben. 1933 beobachteten sie eine erhöhte fibrinolytische Aktivität des Blutes nach Einwirkung bestimmter Streptokokkenstämme. Sie nannten den Wirkstoff „Streptolysin“ und glaubten, daß er direkt fibrinolytisch wirke. Müllertz (10) vermutete dagegen 1933, daß das „Streptolysin“ ein vorbestehendes proteolytisches System im Organismus aktiviere. Christensen (11) nannte das bisherige „Streptolysin“ deshalb „Streptokinase“. 1936 stellte Schmitz (12) in einem, „Über die Proteinase des Fibrins“ benannten Artikel folgendes fest:

1. Die Fibrinolyse ist ein proteolytischer Prozeß, der durch eine dem Fibrin anhaftende Proteinase von tryptischem Charakter zustande kommt.
2. Das im Plasma vorhandene, von Fibrin adsorbierte, proteolytische Fermentsystem besteht aus Proteinase und Kinase. Beide sind hitzelabil und ultrafiltrierbar.
3. Die Proteinase wird durch saure Extraktion, die Kinase durch der saueren nachfolgende alkalische Extraktion vom Fibrin eluiert.

4. Das Plasmatrypsin ist unwirksam gegenüber Tri- und Dipeptiden. Zur Aufspaltung von Proteinen bedarf es nicht immer der Aktivierung durch die Plasmakinase. Die Kinase (heute plasmatische Fibrinolyso-kinase genannt) steigert aber in jedem Fall die Wirkung des Trypsins. Die Wirkung der Kinase wird auf die Ausschaltung von Hemmkörpern zurückgeführt.

Mc Farlane (13) stellte 1937 fest, daß postoperativ bei 75% der beobachteten Operationen innerhalb von 24 Stunden eine Fibrinolyse auftritt. Astrup und Permin (14) gelang es 1948, einen Fibrinolyseaktivator aus Geweben verschiedener Organe zu isolieren. (Gewebsfibrinolyso-kinase). 1951 wiesen Lewis und Ferguson (15) einen Aktivator im Serum nach (plasmatische Fibrinolyso-kinase). 1953 gelang es Kline, Profibrinolysin kristallin zu isolieren.

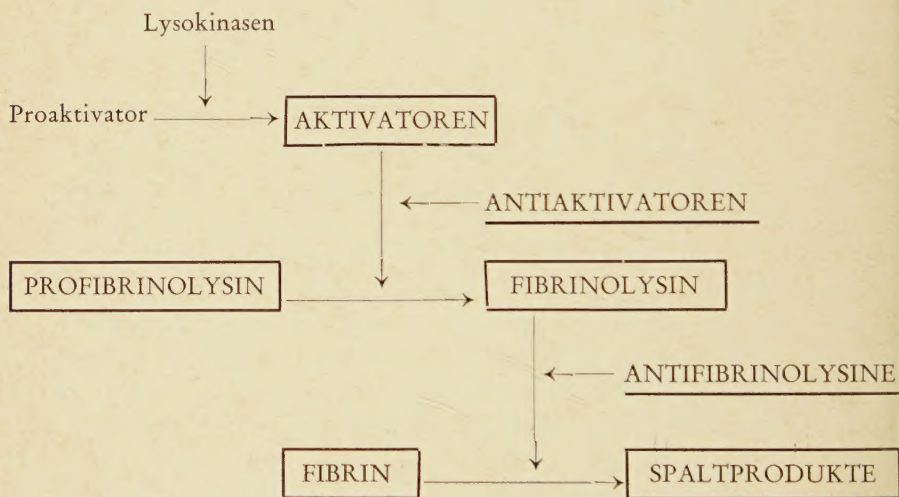
III. Das Fibrinolytische Enzymsystem

Das fibrinolytische Enzymsystem weist vier Komponenten auf: Das **Profibrinolysin** (= Plasminogen), das **Fibrinolysin** (= Plasmin), die **Aktivatoren** und die **Inhibitoren**. Das aktive, fibrinolytisch wirkende Enzym ist das Fibrinolysin. Es kann das bei Gerinnungsvorgängen ausgefallene Fibrin in Fibrinolysate aufspalten (16). Das Fibrin stellt jedoch kein spezifisches Substrat des Fibrinolysins dar, vielmehr ist dieses in der Lage, eine Anzahl weiterer Stoffe zu hydrolisieren. (siehe S. 7). Das Fibrinolysin wird aus einer inaktiven Vorstufe, dem Profibrinolysin, gebildet, das im Serum aller Säugetiere angetroffen wird.

Die Überführung des inaktiven Profibrinolysins in das aktive Fibrinolysin erfolgt durch Aktivatoren (17). Wir kennen Aktivatoren (= Fibrinolyso-kinasen), die als direkt wirkende Substanzen vorliegen, (18); ferner scheinen Aktivatoren zu existieren, die selbst wiederum aus einer inaktiven Vorphase, den Proaktivatoren (= Profibrinolyso-kinasen) gebildet werden (19). Die Überführung des Proaktivators in den Aktivator erfolgt durch sogenannte Lysokinasen.

Inhibitoren der Fibrinolyse können entweder das aktive Enzym Fibrinolyse selbst hemmen = Antifibrinolyse, oder aber Antiaktivatorwirkung entfalten. Es existieren beide Arten von Inhibitoren, also Antifibrinolyse, wie Antiaktivatoren. Über die Existenz natürlich vorkommender Antiaktivatoren herrscht noch nicht vollkommene Klarheit.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des fibrinolytischen Enzymsystems.



Das Profibrinolyse

Das Profibrinolyse ist die inaktive Vorstufe des Fibrinolyse. Es zeigt die Eigenschaften eines Globulins, das in Plasma in der Fraktion III nach Cohn in besonderer Konzentration vorliegt und bei PH 5,3 aus Serum oder Plasma ausgefällt wird. Astrup (20) vermutet, daß das Profibrinolyse,

ein Lipoproteid, durch Abspaltung eines Hemmkörpers (der Lipoidkomponente) in das Fibrinolytin (die Proteinkomponente), überführt wird. Die Aktivatoren sollen dabei den Hemmkörper an sich binden und auf diese Weise selbst wiederum neutralisiert werden. Die Auffassung Astrups deckt sich nicht vollkommen mit der anderen Autoren. So vermutet das Forschungsteam Alkjaersig, Fletcher und Sherry (21, 22, 23), daß es sich beim Profibrinolytin um ein Glycoprotein handelt. Nach Mitteilung dieser Autoren enthält ein reines Profibrinolytinpräparat ungefähr 1% Hexose. Auch könnte Phosphor ein Bestandteil des Profibrinolytins sein (23).

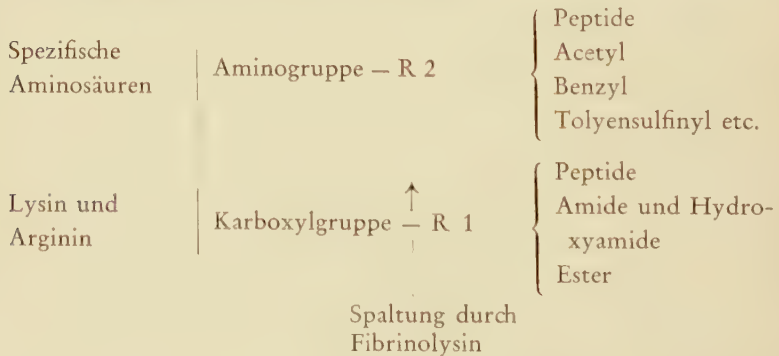
Untersuchungen über die Stabilität des Profibrinolytins in Abhängigkeit von Temperatur und PH-Wert ergaben, daß Profibrinolytin im Plasma bei niedrigen Temperaturen in einem weiten PH-Bereich verhältnismäßig stabil ist, gereinigtes Profibrinolytin ist bei neutralen und alkalischen PH-Werten relativ instabil. Bei einem PH-Wert von 2 kann ein gereinigtes Präparat bis zu 100° C erwärmt werden, ohne daß es zu einem merklichen Aktivitätsabfall kommt (24), (25), (26), (27). Eine sehr bemerkenswerte Eigenschaft des Profibrinolytins ist die Tatsache, daß es eine sehr starke Affinität zu Fibrin und Fibrinogen zeigt. Während die Reindarstellung von Profibrinolytin möglich ist, gelingt es noch nicht, Fibrinogen vollkommen profibrinolytinfrei darzustellen (28). Christensen beobachtete, daß in verschiedenen Exsudaten und Transsudaten ein mengenmäßiger Zusammenhang zwischen Profibrinolytinkonzentration und Fibrinogenspiegel besteht: Bei hohem Fibrinogengehalt ist Profibrinolytin ebenfalls in großen Mengen vorhanden. Bei niedrigem Fibrinogengehalt ist auch Profibrinolytin entsprechend niedrig konzentriert. Der normale Profibrinolytingehalt des menschlichen Plasmas beträgt 572 Christensen-Einheiten (29.) Sein Vorkommen beschränkt sich nicht nur auf das Blutplasma. So wurde es auch im Graafschen Follikel, in Spermaflüssigkeit, in Cervixschleim, in Placentarextrakten und im Retroplacentarblut in auffallender Konzentration beobachtet (30), (31). Eine Vermehrung von Profibrinolytin im Blut wurde bei rheumatischen Erkrankungen, Tuberculose, Carcinom und nach Röntgenbestrahlung beobachtet (29), (32). Kline (33) gelang es, Profibrinolytin kristallin darzustellen. Nach der Methode von Kline hergestellte Profibrinolytinpräparate können zum Zweck der Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes intravenös verabreicht werden.

Fibrinolysin

Die aktivierte Form des Profibrinolysins ist das Fibrinolysin. Es handelt sich um ein, in destilliertem Wasser unlösliches, in physiologischer Kochsalzlösung lösliches Euglobulin. Sein Wirkungsoptimum liegt um PH 7. Die Angaben verschiedener Autoren weichen jedoch voneinander ab: So geben Permin (34) 6,6 bis 6,8 Ratnoff (35) 7,0 bis 8,0 und Rosemann (36) 7,8 bis 8,4 als optimale Wasserstoffionenkonzentration an. Sherry und Alkjaersig untersuchten, welche Molekülkonstellationen von Fibrinolysin angegriffen werden können (37): Das proteolytische Enzym Fibrinolysin zeigt die Wirkung einer Carboxypolypeptidase. Voraussetzungen für seine Wirkungsentfaltung sind:

1. Eine spezifische Aminosäure, Arginin oder Lysin.
2. Ein Peptid-, Amid- oder Esterradikal an der Carboxylgruppe.
3. Ein Peptid-, Acetyl-, Benzoyl- oder Tolyensulfinylradikal an der Aminogruppe.

Abbildung 2 gibt die durch Fibrinolysin hydrolysierbaren Molekülkonstellationen wieder:



In-vivo spaltet Fibrinolysin in erster Linie Fibrin auf. Das rührt daher, daß Fibrinolysin, ebenso wie seine Vorstufe, eng an Fibrin gebunden ist (12), (38).

Bei evtl. Fibrinausfällungen kann Fibrinolysin direkt auf Fibrin einwirken, während es im übrigen Blut durch Antifibrinolysine weitgehend neutralisiert wird (39). Scheinbar haben die Antifibrinolysine wegen der engen Fibrin-Fibrinolysinbeziehung nicht so sehr die Möglichkeit, das adsorbierte Fibrinolysin zu neutralisieren (40). Die Substratspezifität des Fibrinolysins in Bezug auf Fibrin gilt jedoch nur so lange, als ein geregeltes Mengenverhältnis zwischen Fibrinolysin und Antifibrinolysinen herrscht. Verlagert sich dieses Verhältnis zu Gunsten des Fibrinolysins, so kann aus der Fibrinolyse eine unspezifische Protolyse entstehen. Fibrinolysin ist dann in der Lage, natürlich vorkommende Proteine wie Fibrinogen (Faktor I), Proaccelerin (Faktor V), Antihaemophiliefaktor A (Faktor VIII) und Prothrombin (Faktor II) zu spalten (16), (41), (35), (42), (43). Ferner können Komplementbestandteile (44), (45), ACTH, STH und Glucagon (46), sowie Kasein (47), Gelatine (11), (48), B-Lactoglobulin und Protaminkomplexe (49) gespalten werden. Diese Beobachtungen wurden durch in-vivo und in-vitro Untersuchungen erlangt. Man nimmt an, daß Fibrinolysin, Fibrin und Fibrinogen in mehrere großkettige Polypeptide spaltet, die sich in Trichloressigsäure ausfällen lassen; ungefähr 10 bis 20% der Proteinbruchstücke sollen jedoch in Trichloressigsäure löslich sein (50), (51). Neben den beschriebenen, natürlich vorkommenden Proteinen besitzen auch einige synthetisch hergestellte Stoffe die für die Wirksamkeit von Fibrinolysin erforderliche Molekülkonstellation. Hier sind Tolyensulfinyl-l-argininmethylester (TAMe), Benzoyl-l-argininmethylester (BAMe) Lysinmethylester (LMe) und Lysinethylester (LEe) zu nennen. An diesen synthetischen Präparaten kann auch experimentell eine Messung der Aktivität des Fibrinolysins erfolgen (52). In-vitro-Studien zeigen, daß die Aktivität des Fibrinolysins in Bezug auf Fibrin und Fibrinogen fast gleich ist (53). Diese beiden Substrate werden in ähnlicher Weise jedoch auch durch Trypsin und (oder) Chymotrypsin aufgespalten (26), außerdem zeigt Thrombin dem Fibrinolysin verwandte Eigenschaften (54). Daß Fibrinolysin nicht mit Trypsin identisch ist, geht aus folgenden Überlegungen hervor: (nach Sherry, Fletcher und Alkjaersig) (55)

1. Trypsinogen und Profibrinolysin benötigen verschiedene Aktivatoren.
2. Fibrinolysin und Trypsin greifen jeweils verschiedene synthetische Substrate an.

3. Das Ausmaß der Hemmung dieser Enzyme durch kristallinen Sojabohneninhibitor und organische Phosphorverbindungen ist voneinander verschieden.
4. Durch Fibrinolysin aufgespaltenes Kasein kann von Trypsin weiter hydrolysiert werden, das Gegenteil ist jedoch nicht der Fall.

Untersuchungen über die Aktivierung und Hemmung des Fibrinolysins machten es wahrscheinlich, daß je nach Art der Aktivierung, Fibrinolysine mit voneinander verschiedenen Molekulargewichten existieren (22), (56). Die Technik der Herstellung reiner Fibrinolysinpräparate ist kompliziert, insbesondere wegen der mangelnden Stabilität des Enzyms bei neutralem PH-Wert. Meistens werden die Profibrinolysinpräparate zu Fibrinolysin aktiviert. Dies kann mit Hilfe verschiedener, später zu besprechender Aktivatoren geschehen. Die Fibrinolysinpräparate enthalten dann jedoch verschiedene Mengen aktivatorhaltiger Substanzen (27), (57). Alkjaersig und Mitarbeiter (21) führten eine autokatalytische Aktivierung von Profibrinolysin mittels Fibrinolysin (siehe S. 11) durch und erhielten Präparate, die denselben Reinheitsgrad wie die verwendeten Profibrinolysinpräparate zeigten. Eine starke Blutfibrinolyse kann therapeutisch durch Infusion von Fibrinolysin erreicht werden.

Die Aktivierung von Profibrinolysin

Gewebsaktivatoren — zelluläre Fibrinolysokinase: Astrup und Permin (14) isolierten 1948 aus Schweineherzen einen Aktivator des Profibrinolysins, den sie dann auch in Geweben anderer Säugetierorgane nachweisen konnten (58). In erster Linie ist der Gewebsaktivator an die festen Gewebsproteine gebunden. Er kann durch Extraktion mit konzentrierter Kaliumrhodanidlösung in eine lösliche Form gebracht werden (59). Durch Differentialzentrifugation angereicherter Gewebsaktivator findet sich hauptsächlich in der Mitochondrien- und Mikrosomenfraktion (6). Einige menschliche Organe weisen einen auffallend hohen Gewebsaktivatorgehalt auf (61). Es ist diese Tatsache deshalb sehr bemerkenswert, da bei operativen Eingriffen an diesen Organen eine relativ häufig auftretende Tendenz zu abnormen Blutungen beobachtet wird. Der höchste Gehalt an Gewebsaktivator konnte im Uterus nachgewiesen werden (sowohl Myometrium als auch Endometrium betreffend), es folgen Prostata, Lunge, Schilddrüse

und Nebennieren (61), (62), (63). Der Gewebsaktivator ist relativ hitzestabil, besonders in saurem Milieu, gegen Fettlösungsmittel wie Chloroform, Toluol, Xylol, Aceton, Äther und Alkohol ist er resistent. In Wasser und Plasma ist er unlöslich (64). Gewebsaktivatorpräparate lassen sich durch Kaliumrhodanidausfällung als Trockenpulver herstellen. Sie behalten bei minus 20° C ihre Aktivität über Monate, bei + 4° C über mehrere Wochen (65).

Plasmaaktivatoren — Plasmafibrinolysokinasen: Lewis und Ferguson (15) konnten im Serum einen Aktivator nachweisen, der im Stande ist, Profibrinolysin zu aktivieren. Müllertz konnte bei Patienten mit spontaner Fibrinolyse ebenfalls einen Plasmaaktivator finden, von dem er annimmt, daß er auch normalerweise in geringster Konzentration im Blut vorhanden ist (66), (67). In besonderer Konzentration wird der Plasmaaktivator in der Euglobulinfraction gefunden; während der Blutgerinnungsbildung findet man ihn teilweise an Fibrin adsorbiert. Seine Stabilität ist im Vergleich zum Gewebsaktivator wesentlich geringer (17), (67). Bei 30-minütigem Erhitzen auf 50° C verliert er 70% seiner Aktivität, bei Ansäuern auf PH 2 wird er zerstört, in Wasser und Plasma ist er im Gegensatz zu den beschriebenen Gewebsaktivatoren löslich. Versuche an Mensch und Tier, eine Fibrinolyse durch streptokinaseaktiviertes Fibrinolysin auszulösen, ließen daran denken, daß der von Müllertz beschriebene Plasmaaktivator primär nicht in dieser Form vorliegt. Es zeigte sich nämlich, daß Streptokinase zwar menschliches Profibrinolysin vollständig zu Fibrinolysin aktiviert. Ihre Wirkung ist jedoch gegenüber Ratten-, Kaninchen-, Hasen- und Affenserum wesentlich geringer und im Rinderplasma ist sie überhaupt nicht nachweisbar (68). Fügt man Streptokinase kleine Mengen menschlichen Serums zu, so läßt sich auch bei allen angeführten Tieren ein stark wirksamer Aktivator nachweisen (26), (69), (70), (71). Aus dem unterschiedlichen Verhalten von Streptokinase in tierischem und menschlichem Blut, führt man den Schluß, daß im menschlichen Blut ein sogenannter **Proaktivator** vorliegt, der durch Streptokinase in einen plasmatischen Aktivator verwandelt wird (65), (67), (69), (71). Die Identität des von Lewis und Ferguson mit dem von Müllertz nachgewiesenen Plasmaaktivator ist noch nicht sicher gestellt. Die Aktivierung scheint also in zwei Schritten vor sich zu gehen (55).

1. Der Proaktivator wird in einen Aktivator verwandelt.
2. Der Aktivator führt Profibrinolysin in Fibrinolysin über.

Diese Art der Aktivierung wird auch indirekte Aktivierung genannt. In einer Reihe menschlicher Zellen wurden indirekt aktivierende Substanzen, sogenannte Lysokinasen, nachgewiesen. Deutsch und Mitarbeiter (72) konnten eine aus Leukozyten stammende Lysokinase nachweisen, die durch Einwirkung von Pyrogenen freigesetzt wird. Ob auch Erythrozyten befähigt sind, Lysokinasen abzusondern, ist noch nicht klargestellt. Die Beobachtung, daß Nikotinsäure beim Eindringen in Erythrozyten eine Fibrinolyse hervorruft, legt jedoch diese Vermutung nahe (73). Astrup und Sterndorff (74) wiesen in verschiedenen Geweben nicht nur Gewebsaktivatoren, sondern auch Lysokinasen nach. In besonderer Konzentration sollen sie in Placenta, Lunge, Leber, Milz, Prostata und Pankreas vorliegen. Andere Autoren (63), (67) konnten diese Untersuchungen nicht bestätigen und glauben, daß der durch Lysokinasen aus Geweben hervorgerufenen Fibrinolyse, wenn sie überhaupt möglich ist, auf keinen Fall die Bedeutung zukommt, die für Gewebsaktivatoren zweifellos zutrifft. Mehrere andere, körpereigene und körperfremde Stoffe, sind ebenfalls in der Lage, Profibrinolysin teils direkt, teils indirekt (d. h. also, unter Zwischenschaltung eines Proaktivators) zu aktivieren:

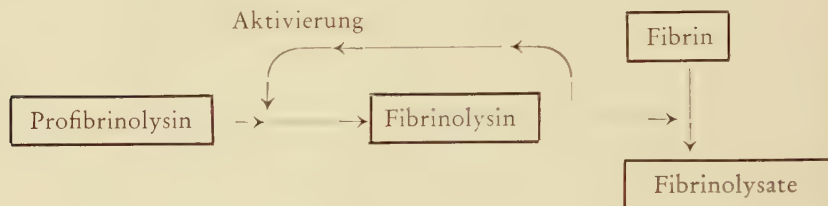
Urokinase: Daß Urin tryptische Eigenschaften besitzt, konnte Sahli 1885 nachweisen (75). Sobel und Mitarbeiter (76) nannten den im Urin vorkommenden Profibrinolysinaktivator Urokinase. Gleichzeitig mit anderen Forschern gelang es ihnen, Urokinase darzustellen (77), (78). Urokinase ist ein Protein, daß eine ungewöhnliche Stabilität bei Temperaturen bis zu 50 °C innerhalb eines weiten PH-Bereiches zeigt. Bei höheren Temperaturen wird sie denaturiert, insbesondere in alkalischem PH-Bereich (79), (80), (81). Urokinase aktiviert Profibrinolysin sehr schnell. In hohen Konzentrationen zeigt sie proteolytische Fähigkeiten, sie hydrolisiert dann Kasein, spaltet die gleichen synthetischen Ester auf, die auch von Fibrinolysin angegriffen werden (siehe S. 7) und greift einen Heparin-Protamin-Komplex an (82), (83). Die Ausscheidung der Urokinase im Urin ist unter

Menschen unabhängig von Alter, Geschlecht und Harnmenge (84). Der normalerweise ziemlich hohe Urokinasegehalt des Urins kann nach Myocardinfarkt oder einem Anfall von Coronarinsuffizienz erhöht sein; bei Carzinose, cardialer Stauung und Urämie ist er dagegen erniedrigt (79).

Diese Beobachtungen lenkten das Interesse auf die Frage, ob es sich bei der Urokinase nicht einfach um den in Urin ausgeschiedenen Plasmaaktivator handelt. So konnten von Kaulla und Swan nachweisen, daß die Urokinaseausscheidung während einer Herzoperation mit gleichzeitig verstärkter Blutfibrinolyse anstieg, und nach Abklingen der Blutfibrinolyse wieder absank (85). Astrup und Sterndorff dagegen (77) nehmen an, daß Urokinase direkt in den Nierenepithelien gebildet werde. Ihre physiologische Bedeutung soll darin bestehen, daß sie hämatogene und phlogogene Fibrinablagerungen (die ja immer Profibrinolysin enthalten) im gesamten urinleitenden System entfernen soll. Gestützt wird diese Vermutung außerdem durch die Tatsache, daß auch in anderen Kanal- und Höhlensystemen des Organismus dem Plasmaaktivator ähnliche Aktivatoren gefunden wurden. So wurde ein Profibrinolysinaktivator in menschlicher Milch (86), Tränenflüssigkeit (87), Sperma (8), in Speichel (89), Augenkammerwasser (90) und im Fruchtwasser nachgewiesen. Die physiologische Bedeutung dieser Aktivatoren liegt nach Astrup ebenfalls in der Freihaltung der Kanal- oder Höhlenlumina (65). Das Ansteigen der Urokinaseausscheidung bei Myocardinfarkt und Coronarinsuffizienz dürfte als Ausdruck einer Allgemeinreaktion des Körpers bei thrombotischen Zustandsbildern gewertet werden (79). Die hier angeführten Überlegungen zeigen, daß das Urokinaseproblem als noch nicht sicher gelöst gelten kann.

Fibrinolysin(e): Das proteolytische Ferment Fibrinolysin selbst ist in der Lage, Profibrinolysin zu aktivieren. Die Profibrinolysinaktivierung wird in einem durch Glycerol stabilisierten Profibrinolysin-Fibrinolysin-System autokalalytisch durch Fibrinolysin unterhalten. Während der Aktivierung werden Fragmente frei, die in Trichloressigsäure löslich sind (21).

Abbildung 3 zeigt schematisch den autokatalytischen Mechanismus der Profibrinolysinaktivierung durch Fibrinolysin(e):



Auch andere körpereigene proteolytische Fermente wie Trypsin, Papain und Ficin können Profibrinolysin direkt aktivieren (22), (92), (93), (94). Die Profibrinolysinaktivierung durch Trypsin bedingt die Freisetzung von 23% des in Profibrinolysin enthaltenen Tyrosins, in einer in Trichloressigsäure löslichen Form (22). Verglichen mit spezifischen Aktivatoren, wie Streptokinase oder Urokinase, verläuft die Aktivierung durch Trypsin verhältnismäßig langsam. Nach der Meinung von Marx (95), (96) können A-Heparin und manche Heparinoide unter die potentiellen Plasmaaktivatoren eingereiht werden.

Körperfremde, indirekt und direkt aktivierende Substanzen:

In erster Linie ist hier **Streptokinase** zu nennen. Streptokinase ist eine Lysokinase bakteriellen Ursprungs, die aus verschiedenen Gruppen hämolyasierender Streptokokken gewonnen werden kann (97), (98). Da Streptokinase antigenen Charakter besitzt, führt ihre Zufuhr zur Bildung von Antistreptokinase, deren Titer nach Streptokokkenenerkrankungen erhöht ist (99). Normales menschliches Plasma enthält durchschnittlich 36 Christensen-Einheiten Anti-Streptokinase. Streptokinase ist innerhalb eines weiten PH-Wertbereiches stabil, bei PH-Werten über 9 wird sie irreversibel inaktiviert. Sie erträgt 60 Minuten langes Erhitzen auf 100° C. Ihr spezifisches Gewicht wird mit 50.000 angegeben (100). Wie auf Seite 9 bereits erwähnt, erfolgt die Aktivierung von Profibrinolysin durch Streptokinase in zwei Schritten.

1. Streptokinase reagiert in einer stöchiometrischen Reaktion mit dem im Plasma vorhandenen Proaktivator (= Profibrinolysokinase), um einen Aktivator (= Plasmaaktivator, plasmatische Fibrinolysokinase) zu bilden.
2. Der gebildete Aktivator setzt in einer enzymatischen Reaktion Profibrinolysin in Fibrinolysin um (22), (27), (69), (71).

Bei dem aus dem Proaktivator gebildeten Aktivator scheint es sich um ein proteolytisches Enzym zu handeln, da er in der Lage ist, synthetische Arginin- und Lysinester zu spalten. Gleichzeitig wirken diese Arginin- und Lysinester als kompetitive Hemmer der Aktivierung des Aktivators. Bei seiner Einwirkung auf Profibrinolysin werden 17% Nitrogen aus dem Profibrinolysin abgespalten (82).

Menschliches Blut hat einen hohen Proaktivatorgehalt, bei einigen Tieren ist er geringer, im Rinderblut fehlt er vollkommen (siehe auch S. 9), (66), (69). Versuche, den Proaktivator darzustellen, ließen daran denken, daß dieser eine dem Profibrinolysin verwandte, wenn nicht sogar mit ihm identische Substanz sei (25), (26), (27), (37), (101), (103), (104), (102). Tatsächlich scheint es sich bei dem angenommenen Proaktivator um Profibrinolysin zu handeln, wenngleich diese Anschauung nicht allgemeine Zustimmung finden konnte (105).

Die therapeutische Anwendung von Streptokinase zur Auflösung von Thromben wurde lange Zeit durch die Unreinheiten der erhältlichen Präparate verhindert (106), (107). Sie fand deshalb zunächst vorwiegend zur Auflösung extravasaler Blutgerinnsel und Fibrinablagerungen Verwendung (60). Nachdem es 1957 gelang, Präparate von größerer Reinheit herzustellen, wurde intravenös verabreichte Streptokinase in der Thromboembolietherapie eingesetzt (108), (109). Je nach Konzentration der zugeführten Streptokinase kann eine äußerst intensive Aktivierung des fibrinolytischen Systems entstehen, die bis zu 20 Stunden andauern kann. Dabei kann es zur Verminderung von Profibrinolysin, Fibrinolysin und zur Vermehrung des Reststickstoffes kommen. Auf die heute vorhandene umfangreiche Literatur über die therapeutische Verwendung von Streptokinase und die besonderen Probleme der Thrombosetherapie kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen werden.

Staphylokinase:

Staphylokinase ist ein von Staphylokokken produziertes Ferment (110), (111). Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf menschliches und tierisches Plasma unterscheidet sich Staphylokinase von Streptokinase erheblich (112). Vermutlich aktiviert Staphylokinase in einer enzymatischen Reaktion direkt Profibrinolysin (113). Auch andere Bakterien wie *Escherichia coli* und *Clostridium*-Arten bilden fibrinolyseaktivierende Substanzen.

Wie in-vitro Untersuchungen zeigen, können einige organische Fettlösungsmittel, wie Chloroform, Äther, Thymol, Toluol, Aceton, sowie auch Harnstoff, Natriumhippurat und Natriumbenzoat Profibrinolysin direkt aktivieren.

Mechanismus der Profibrinolysinaktivierung

1946 untersuchte Christensen den Mechanismus der Aktivierung von Profibrinolysin, indem er dieses der Wirkung von Chloroform aussetzte (+1). Er fand dabei, daß Chloroform zunächst einen Inhibitor inaktiviert, um darauf langsam Profibrinolysin zu aktivieren. Diese Beobachtung deckt sich mit der Anschauung von Astrup (20), nach dessen Meinung das Profibrinolysin aus Fibrinolysin und einem Hemmstoff besteht. Im Rahmen der Aktivierung soll die Fibrinolysin-Hemmstoff-Verbindung, also das Profibrinolysin, gespalten werden. Der freiwerdende Hemmstoff soll sich an den Aktivator anlagern und nun diesen nach erfolgter Aktivierung unwirksam machen.

Abbildung 4 gibt diese Vorstellung schematisch wieder.



Diese Reaktionen sollen bis zur Erreichung einer Gleichgewichtskonstante ablaufen.

Die Annahme eines derartigen Reaktionsmechanismus wird durch weitere Beobachtungen gestützt. So kann Profibrinolysin schon durch alleinige Verdünnung von Plasma aktiviert werden. Nach Halse (114) und v. Kaulla nimmt dabei der Dissoziationsgrad: Profibrinolysin $\xrightleftharpoons{\hspace{0.5cm}}$ Fibrinolysin + Hemmkörper zu. Die Fibrinolysin-Hemmkörper-Verbindung wird also gelöst und der Hemmkörper soll in einen unwirksamen Konzentrationsbereich gelangen. Ferner kann Profibrinolysin durch Erwärmen aktiviert werden. Dies ist schon bei Zimmertemperatur innerhalb von 30 Tagen möglich, bei 56° C kann eine Aktivierung innerhalb von 1–2 Stunden erfolgen (115). Offenbar kommt es hier ebenfalls zur Spaltung der Fibrinolysin-Hemmkörper-Verbindung und zur Hitzeinaktivierung des Hemmkörpers.

Genauer konnte 1958 das Forscherteam Alkjaersig, Fletcher und Sherry (21), (82) den Mechanismus der Profibrinolysinaktivierung beschreiben. Sie verwendeten bei ihren Versuchen inhibitorfreie, gereinigte Präparate von Profibrinolysin und Aktivatoren. Sie zeigten, daß der Aktivierungsmechanismus in einer enzymatischen Reaktion besteht, der trotz Verwendung verschiedener Aktivatoren (man benutzte Streptokinase, Urokinase und Trypsin) immer folgende Merkmale eigen sind:

1. Während des Aktivierungsvorgangs werden aus Profibrinolysin bedeutende Mengen säurelösliches Nitrogen, Tyrosin und Kohlenhydrate freigesetzt.
2. Die Aktivierung muß durch ein Enzym bewirkt werden, das in der Lage ist, Arginin- und Lysinester zu spalten.
3. Diese Arginin- und Lysinester wirken wiederum als kompetitive Hemmer der Profibrinolysinaktivierung.

Der Aktivierungsvorgang scheint also einen Schritt zu enthalten, in dessen Verlauf Arginin- und (oder) Lysinverbindungen gespalten werden. Darüber hinaus sind die Autoren der Meinung, daß grundsätzlich zwei Wege der Aktivierung von Profibrinolysin möglich sind. Es zeigt sich nämlich, daß die Aktivierung mittels Streptokinase und Urokinase schnell verläuft, in Gegenwart von Fibrinolyseinhibitoren möglich ist und zu einem Fibrinolysin führt, das sich physiko-chemisch von dem unterscheidet, das

bei Aktivierung mittels Trypsin und Fibrinolytin resultiert. Außerdem verläuft die Aktivierung durch Trypsin und Fibrinolytin langsam und wird durch die Anwesenheit von Fibrinolytinhemmstoffen beeinflusst.

Inhibitoren:

In Analogie zur Blutgerinnung besteht auch bei der Fibrinolyse ein System von Inhibitoren, das den Organismus vor der Auslösung unphysiologischer proteolytischer Prozesse schützt. Ein Fibrinolysehemmstoff kann seine Wirkung entweder gegen das aktive Fibrinolytin selbst entfalten, oder aber den Aktivierungsvorgang unterbinden, also Anti-Aktivatorwirkung zeigen.

1. Antifibrinolytine

Es sollen zunächst körpereigene Antifibrinolytine behandelt werden, die im Blut, im Gewebe, und in Gewebsflüssigkeit und Sekreten des Menschen angetroffen werden. Als Antifibrinolytin I wird häufig das Fibrin selbst bezeichnet, außerdem sieht man im Fibrin auch das Antithrombin I. Wie schon auf Seite 6 erwähnt, entfernt Fibrin nämlich Profibrinolytin weitgehend aus der Blutbahn, indem es diese Stoffe adsorbiert.

Daß im Serum oder Plasma antifibrinolytische Wirkstoffe vorliegen, ist schon seit einer Reihe von Jahren bekannt. Der Aussagewert der zahlreichen, über dieses Problem vorliegenden Arbeiten, wird jedoch manchmal durch einige Tatsachen beeinträchtigt: So sind häufig die Versuchsanordnungen und die Art der Interpretation der Versuchsergebnisse bei den verschiedenen Autoren voneinander abweichend, auch wurde nicht immer eine klare Unterscheidung zwischen antifibrinolytischer und antitryptischer Wirkung getroffen. Unterschiedliche Meinungen herrschen insbesondere in bezug auf Zahl und Art der gefundenen Plasmaantifibrinolytine.

Ein plasmatisches Antifibrinolytin wird in der Albuminfraktion gefunden. Es entfaltet seine volle Wirkung in $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde, ist relativ labil und zeigt eine sehr intensive Wirkung. Dieser Eiweißkörper wird bei 37°C aktiviert, die Hitzeinaktivierung erfolgt bei 65°C (116), (20).

Jacobson (117), (118) konnte in der Globulinfraktion einen weiteren plasmatischen Inhibitor finden. Er zeigte, daß die Antifibrinolyseaktivität in der A 2-Globulinfraktion anzutreffen ist, eine Antitrypsinaktivität dagegen in der A 1-Globulinfraktion nachzuweisen ist. Der Globulininhibitor scheint etwas stabiler zu sein als der Albumininhibitor; seine volle Wirksamkeit entfaltet er ebenfalls nach 30 bis 60 Minuten. Eine eindeutige Differenzierung der Inhibitoren der Albumin- und Globulinfraktion gelang noch nicht. Grob (116) konnte einen Fibrinolyse- und Trypsininhibitor in der Fraktion IV nach Cohn nachweisen, außerdem wurden jedoch zwei teilweise voneinander verschiedene Fibrinolyseinhibitoren in der Fraktion IV₁ und IV₄ nach Cohn gefunden (119). Für das Vorliegen verschiedener Antifibrinolyse im Plasma sprechen viele Tatsachen; der Mechanismus ihrer Wirkungen ist jedoch noch nicht klargestellt. Guest, Ware, Daly und Seegers (120) vermuteten zwei oder mehr Antifibrinolyse, die sich insbesondere hinsichtlich ihrer Reaktionsgeschwindigkeit mit Fibrinolyse unterscheiden. Andere Autoren (121) vermuten drei oder mehr Antifibrinolyse, von denen ein Inhibitor hitzestabil ist und ein anderer hitzeunstabil. Dieser läßt sich wiederum in eine Komponente aufteilen, die durch primäre Amine inaktiviert wird, während die andere Komponente davon nicht angegriffen wird. Norman, der diese Ergebnisse anzweifelt, wies zwei Inhibitoren nach, von denen der eine eine sofortige Wirkung auf Fibrinolyse zeigt. Der andere dagegen, entfaltet eine langsame Wirkung und zeigt im Gegensatz zu dem Sofortinhibitor eine temperaturabhängige Reaktion, die mit dem vorhandenen Fibrinolyse in einem proportionalen Verhältnis steht (122), (123).

Ein weiterer Inhibitor ist das Antitrypsin, das wie die anderen, im Plasma vorhandenen Protease-Inhibitoren auch Antifibrinolysewirkung zeigt. Das Antitrypsin hat ein Molekulargewicht von über 10.000, ist nicht dialysabel und kann mit 65–90%iger Ammoniumsulfatlösung, sowie mit 2,5%iger Trichloressigsäure ausgefällt und bei PH 3,6 weder an Betonit noch an Kollin adsorbiert werden. (Hayakawa 1951). Im Gegensatz zu den Plasmaantifibrinolyse, zeigt das Antitrypsin eine sofortige, sehr intensive Wirkung.

Johnson und Schneider (124) konnten einen Fibrinolyseinhibitor finden, der in den Blutplättchen vorkommt. Wie das eben erwähnte Antitrypsin zeigt

auch das Plättchen-Antifibrinolysin eine sofortige Wirkung. Stephanini und Murphy (125) konnten nachweisen, daß Menschen mit einer höheren Thrombozytenzahl eine höhere antifibrinolytische Aktivität aufweisen, als Menschen mit geringerer Thrombozytenzahl. Die Antifibrinolysinaktivität der Thrombozyten ist wohl zum Teil durch Adsorbatinhibitoren aus dem Plasma bedingt (126). Die physiologische Bedeutung des Blutplättcheninhibitors liegt wohl darin, daß er die Verschlußthromben vor einer unzweckmäßigen Fibrinolyse schützt. Neben diesen, im Blut vorkommenden Antifibrinolysinen, konnten auch in Gewebsflüssigkeiten und Sekreten des Menschen Inhibitoren nachgewiesen werden: in serösen Exsudaten (127), im Colostrum (128), (129), in Follikelflüssigkeit und Sperma (88), (130) und im Urin (131). Der Urininhibitor ist dadurch charakterisiert, daß er neben starker antifibrinolytischer und antitryptischer Aktivität auch Antithrombin-Wirkung zeigt (132).

Wir erwähnten bei den bisher behandelten Antifibrinolysinen im Blut, sowie in Gewebsflüssigkeiten und Sekreten des Menschen vorkommende Inhibitoren. Darüber hinaus konnten Antifibrinolysine aber auch in fast allen menschlichen und tierischen Gewebszellen speziell denen des Pankreas, der Leber, Lunge, Parotis und Milz entdeckt werden. Ein besonders intensiv wirksamer Inhibitor konnte in Pankreasextrakten gefunden werden. Der Pankreasinhibitor ist ein Polypeptid von relativ geringem Molekulargewicht, das den stärksten Antifibrinolysineffekt der bisher bekannten Inhibitoren aufweist (133), (134), (135). Der Pankreasinhibitor findet bei der Behandlung bedrohlicher Hyperfibrinolysinämien therapeutische Verwendung (136). Marx und Mitarbeiter zeigten im Tierexperiment, daß der in der Parotis des Rindes vorkommende Kallikrein-Inhibitor (Trasylol), der zur Behandlung von Pankreatitis und akuter Pankreasnekrose angewandt wird, antifibrinolytisch wirkt (137). Trasylol wirkt als kompetitiver Hemmstoff der Umwandlung von Profibrinolysin in Fibrinolysin. Dazu wird der proteolytische Abbau von Fibrinogen in Fibrin verhindert (138). In erster Linie sind nach den Erfahrungen von Marx und Mitarbeitern die Kallikrein-Inhibitoren aus Parotis und Lunge unter die Antiaktivatoren einzureihen. Ihre Antifibrinolysinwirkung ist weit schwächer. Trasylol findet in der Therapie posttraumatischer Proteolysen Verwendung. Streichele und Herschlein empfehlen die Injektion von 20.000 KI-Einheiten

Trasylol, zusätzlich mit Bluttransfusionen und Fibrinogen (136). Der von Werle und Appel (139) entwickelte Leberinhibitor zeigt neben antiproteolytischer Aktivität eine gerinnungshemmende Wirkung durch Beeinflussung der Vorphase der Gerinnung. Im Vergleich zu ihm ist die gerinnungshemmende Wirkung von Parotis- oder Lungeninhibitoren schwächer (140). Der im Gewebsextrakt von Rinderlunge vorkommende Fibrinolysin-Trypsin-Inhibitor wurde 1952 von Astrup beschrieben. Er gab ihm den Namen „Pulmin“ (20).

Die antifibrinolytische Wirkung von A-Heparin und manchen Heparinoiden ist sowohl dosis- als auch substratabhängig. Auf Seite 13 erwähnten wir bereits eine fibrinolysefördernde Wirkung des A-Heparins. So verstärkt Heparin bei gleich niedriger Dosierung einesteils die Wirkung von streptokinaseaktiviertem Humanfibrinolysin und hemmt andernteils die von Schweinefibrinolysin. Bei hohem Titer hemmt A-Heparin die Aktivität von Humanfibrinolysin.

Außerdem sind eine Reihe von Proteaseinhibitoren in eiweißreichen Pflanzengewebe vorhanden, speziell in einigen Bohnen. Zu nennen sind Inhibitoren, die in Soja-, Lima-, Navybohnen, ferner in Erbsen, Erdnüssen und Kartoffeln vorkommen. Therapeutisch lassen sich diese pflanzlichen Inhibitoren zur Behandlung von Hyperfibrinolysinämien allerdings nicht verwenden. Den zur Zeit therapeutisch wichtigsten, synthetischen Fibrinolysininhibitor stellt die Epsilon-Aminocaprinsäure dar. Dosisabhängig richtet sich ihre Wirkung gegen Fibrinolysin, in erster Linie aber gegen Aktivatoren der Fibrinolyse. Die Epsilon-Aminocaprinsäure soll in einem speziellen Kapitel behandelt werden (siehe S. 31).

2. Antiaktivatoren

In der Einleitung des Kapitels „Inhibitoren“ erwähnten wir bereits, daß Fibrinolysehemmstoffe ihre Wirkung entweder gegen das Fibrinolysin, oder gegen die Aktivierung des Fibrinolysins richten. Das Vorhandensein eines menschlichen Plasmaantiaktivators wird schon seit langem vermutet, doch sind unsere Kenntnisse über eine solche Substanz noch nicht klargestellt.

Jacobson (118) wies einen Inhibitor der A 2-Globulinfraktion nach, bei dem es sich um einen Antiaktivator handeln kann. Bei der Aufzählung natürlich vorkommender Antiaktivatoren sind insbesondere die beschriebenen Kallikrein-Inhibitoren und der Trypsininhibitor zu nennen. Wie erwähnt, zeigen sie in erster Linie Antifibrinolysekinasewirkung und weit weniger Antifibrinolysewirkung.

Es wurden in den letzten Jahren zahlreiche synthetisch hergestellte Stoffe mit Antifibrinolyse- und Antiaktivatorwirkung beschrieben, wie basische Aminosäuren, deren Ester und Polymere, quartäre Amine usw. Unter den therapeutisch heutzutage interessanten Antiaktivatoren ist an erster Stelle die Epsilon-Aminocapronsäure zu nennen. Sie zeigt eine auffallende Verwandtschaft zu Lysin und Ornithin, Aminosäuren, die ebenfalls Antiaktivatorwirkung zeigen. Ihrer besonderen Bedeutung wegen, wird die Epsilon-Aminocapronsäure auf S. 31 in einem speziellen Kapitel behandelt.

Die normale Antifibrinolyseinkonzentration des Plasmas beträgt rund 80 E pro ml. (120). Besonders interessiert hier jedoch die Frage, in welchem Verhältnis die Antifibrinolyseaktivität zu der überhaupt möglichen Fibrinolyseaktivität (d. h. also, daß alles zur Verfügung stehende Profibrinolyse in Fibrinolyse verwandelt wurde) steht. Das Forscherteam Fletcher, Alkjaersig und Sherry kam zu dem Ergebnis, daß der Antifibrinolysegehalt des Plasmas den potentiellen Fibrinolysegehalt überschreitet. Es wurden pro ml. 5,1 Kaseineinheiten Antifibrinolyse gemessen, während der Fibrinolysegehalt 3,8 Kaseineinheiten betrug (141). Eine **Vermehrung** von Antifibrinolyse wurde bei Lymphogranulon, Pneumonie, Ileus, Anämia perniciosa, Coronarthrombose, Endokarditis und sekundären Anämien bei Leukämie (29), (120), bei Tuberkulose, Lues, Karzinomen, großen Magenblutungen und Magenperforationen beobachtet (142), (143). Eine **Verminderung** von Antifibrinolyse konnte während der zweiten Schwangerschaftshälfte und während der Geburt (144), bei Hunger (145), nach Trauma (146), Schock und Operationen (147), sowie Gestosen (144) und Leberkrankheiten (148), (149), (150) beobachtet werden. Auch eine medikamentöse Änderung des Antifibrinolysegehaltes des Blutes ist möglich. Zu einer Vermehrung von Antifibrinolyse führen ACTH, Cortison, Azetylcholin, und Antiphlogistica der Salicyl-Pyrazolon- und Phenacetinreihe (151), (152). Dagegen wird eine Verminderung von Antifibrinolyse durch somatotropes

Hormon, thyreotropes Hormon, Desoxycorticosteronacetat, Adrenalin, Protaminsulfat und Toluidinblau erreicht (1 1), (146), (153), (154), (155), (156).

IV. Erläuterungen zur Physiologie der Fibrinolyse

1. Normale fibrinolytische Aktivität:

Fearnley et al. beobachteten bei gesunden Jugendlichen eine geringe fibrinolytische Aktivität des Blutes (157), (158), (159). Diese fibrinolytische Aktivität ist nicht durch das Vorhandensein von freiem Fibrinolytin in der Blutbahn gekennzeichnet, sondern vielmehr durch das Vorhandensein von Fibrinolyseaktivatoren (53), (67), (160). Wegen der Anwesenheit von Plasmainhibitoren führen die normalerweise im Blut befindlichen Aktivatormengen zu keinen meßbaren Werten von freiem Fibrinolytin. Der Gehalt des Blutes an diesen geringen Aktivatormengen hat zur Folge, daß bei evtl. auftretenden Fibrinausfällungen, insbesondere natürlich bei der Bildung von Thromben, die Aktivatoren an das auftretende Fibrin adsorbiert werden und der Vorgang der Fibrinolyse bzw. Thrombolyse einsetzen kann (141). Nach der Meinung Fearnleys (159), ist es also nicht richtig, die Fibrinolyse als ein „Stress-Phänomen“ aufzufassen, vielmehr konnte er zeigen, daß eigentlich alle Menschen spontan eine fibrinolytische Aktivität aufweisen.

2. Gesteigerte fibrinolytische Aktivität während physiologischer Ausnahmezustände:

Eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität wurde bei einer Reihe von physiologischen Ausnahmezuständen beobachtet, die unter dem Stressbegriff zusammengefaßt werden können. Mc Farlane beschrieb eine gesteigerte Fibrinolyse in 75% der beobachteten Fälle nach Operationen (13). Er führt diesen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität in erster Linie auf die psychische Belastung des Patienten vor der Operation zurück (161). Unterscheiden wir einen sympathikotonen und einen vagotonen Konstitutionstyp, so zeigt sich, daß der Sympathikotoniker eher eine Neigung zu verstärkter fibrinolytischer Aktivität aufweist als der Vagotoniker (40). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß

verschiedene Autoren auf eine Beziehung zwischen gesteigerter postoperativer Fibrinolyse und dem Wettergeschehen hingewiesen haben (162), (163). Es zeigt sich nämlich, daß gesteigerte fibrinolytische Aktivität des Blutes postoperativ vor allem bei Wettersituationen auftritt, die durch einen großen Umschwung der Gesamtwetterlage gekennzeichnet sind.

Neben psychischen und körperlichen Belastungen können auch einige vegetativ wirksame Pharmaka und Hormone eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität zur Folge haben. Mc Farlane und Biggs beobachteten nach Adrenalininjektionen (161), Soulier und Koupernik nach Acetylcholininjektionen eine Steigerung der Fibrinolyse (164). Auch ACTH, Cortison, p-Aminobenzoesäure u. a. m. sollen in dieser Weise wirken (165). Ferner wurde eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nach Elektroschock (166), Anoxie, Pyrogeninjektionen (169), (170) sowie nach Nikotinsäureinjektionen und einer Reihe zahlreicher anderer Pharmaka festgestellt. Untersuchungen von Sherry und Mitarbeitern (172) ergaben, daß es bei einer Fibrinolysesteigerung, wie sie nach starken Anstrengungen, Ischämie, Elektroschock, Pyrogen-, Adrenalin- und Acetylcholininjektionen beobachtet wird, zu einer charakteristischen Veränderung im fibrinolytischen Fermentsystem kommt. Immer ist die Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität mit dem vermehrten Auftreten von Aktivatoren verbunden. Dabei bleibt jedoch der Fibrinolysin-, Antifibrinolysin-, Profibrinolysin- oder Fibrinogengehalt des Plasmas weitgehend unbeeinflußt. Es ist also nicht richtig, unter den erwähnten Bedingungen von einer Hyperplasminämie (Plasmin = Fibrinolysin) zu sprechen; tatsächlich vermehrt zeigen sich ja die Aktivatoren.

Unser Wissen über den Freisetzungsvorgang von Fibrinolyseaktivatoren stützt sich zum großen Teil auf Vermutungen. Strukturveränderungen der Zelloberfläche, Tonusänderungen der vegetativen Zellsteuerungen, Störungen im Zellstoffwechsel, also Zellläsionen im weitesten Sinne, sollen die Freisetzung von Aktivatoren bewirken können (40), (173). Von Pyrogenen, Allergenen und Antigenen wissen wir, daß es sich bei ihnen um Substanzen mit einer großen Zellaffinität handelt, die zu einer Strukturänderung der Zelloberfläche führen kann. Diese Substanzen

sollen, neben ihren spezifischen Leistungen, durch ihren Einfluß auf die Zelloberfläche Aktivatoren freisetzen können. Die intravenöse Injektion eines gereinigten Pyrogens von *Salmonella abortus equi* ruft beim Menschen eine äußerst intensive Fibrinolyse hervor, dagegen bleibt die subcutane oder intramuskuläre Injektion des gleichen Präparates auch bei wesentlich höherer Dosierung fibrinolytisch wirkungslos, obwohl das Pyrogen, subcutan oder intramuskulär sofort an die Zelloberfläche gebunden wird (174). Diese Beobachtung führte zu der Annahme, daß nicht alle Körperzellen im gleichen Maß befähigt sind, Fibrinolyseaktivatoren freizusetzen. Deutsch und Elsner zeigten, daß in ganz besonderem Maß dazu die Leukozyten des Blutes, evtl. auch die Erythrozyten befähigt sind (175). Daß Uterus, Prostata, Lunge, Schilddrüse und Nebennieren ebenfalls besonders hohe Aktivator Mengen freisetzen können, wurde auf Seite 9 schon erwähnt. Kwaan und Mitarbeiter veröffentlichten über den Wirkungsmechanismus der Freisetzung fibrinolyseaktivierender Substanzen in die Blutbahn einige äußerst interessante Arbeiten. In einer 1956 erschienenen Arbeit beschrieben die Autoren folgenden Versuch: Nachdem der arterielle, nicht aber der venöse Blutfluß am Unterarm unterbrochen war, beobachteten sie das Auftreten von fibrinolytischer Aktivität in dem ischämischen Arm. Dabei schien die fibrinolytische Aktivität besonders stark im Kapillargebiet ausgeprägt zu sein, war jedoch auch in den Venen und Arterien nachzuweisen. In einer weiteren Arbeit zeigten die Autoren, daß neben der Ischämie, die intra- oder paravenöse Injektion von Adrenalin, Acetylcholin, Histamin und Serotonin eine verstärkte fibrinolytische Aktivität zur Folge hatte, während sie durch Atropininjektionen unterbunden wurde. Diese Ergebnisse veranlaßten Kwaan und Mitarbeiter zu folgendem Schluß: Es kann in Venen ein cholinergischer Wirkungsmechanismus ausgelöst werden, der eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität bedingt. Ein derartiger cholinergischer Wirkungsmechanismus besteht auch in Arterien. Die physiologische Auslösung dieses Wirkungsmechanismus soll durch eine Kontraktion der vasa vasorum herbeigeführt werden, die eine Ischämie in dem betreffenden Gefäßabschnitt zur Folge hat. Die Ischämie soll das Stimulans für den cholinergischen Wirkungsmechanismus darstellen, der reflektorisch eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität hervorruft (168), (176), (177), (178).

Die physiologischen Auswirkungen der Fibrinolyse

Im normalen Organismus besteht offenbar ein Gleichgewicht zwischen Fibrinentscheidung, der Blutgerinnung, und der Wiederauflösung von Fibrin, der Fibrinolyse (62), (179). Zum normalen Zustand der Gefäßwand gehört es, daß am Endothel ununterbrochen fibrinähnliche Eiweißsubstanzen abgelagert werden, die im Augenblick ihres Entstehens wieder aufgelöst werden (180). Das Ineinandergreifen von „latenter Gerinnung“ und „latenter Fibrinolyse“ ist für die normale Funktion der Gefäßwand von großer Bedeutung (181), (182), (183). Die Kapillarabdichtung hängt insofern von diesem Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse ab, als der fibrinähnliche Film die Kittfugen der Endothelzellen ausfüllt. Das Fehlen dieser Kittsubstanz durch überschießende fibrinolytische Vorgänge kann das Auftreten von hämorrhagischen Diathesen zur Folge haben (184), (185), (186). Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die Beziehungen zwischen fibrinolytischer Aktivität der Gefäßzellen sowie des Blutes und der Entstehung bestimmter Arterioskleroseformen hingewiesen.

Thrombolyse: Überall im Organismus kommen thrombolytische Agentien vor. Gewebsschäden jeder Art und jeden Ausmaßes sind normalerweise von Fibrinablagerungen begleitet. Die Entfernung dieser Ablagerungen ist Voraussetzung der Wiederherstellung normaler Bedingungen (179). Am augenscheinlichsten wird der fundamental wichtige Vorgang der Fibrinolyse bei Betrachtungen des Thrombolysemechanismus. Wie auf Seite 8 bereits erwähnt, erstrecken sich die proteolytischen Fähigkeiten des Fibrinolysins nicht nur auf Fibrin, sondern vor allem auch auf Fibrinogen und eine Reihe weiterer Blutgerinnungsfaktoren. Es zeigt sich jedoch, daß eine vollständige Aktivierung des im Blut befindlichen Profibrinolysins zu relativ geringen Quantitätsschwankungen von Blutgerinnungskonstanten führt (141). Dies wird auf den hohen Antifibrinolysingehalt des Blutes zurückgeführt, der, wie auf Seite 21 beschrieben, den möglichen Fibrinolysingehalt des Blutes übersteigt. Die Erklärung für die Frage, warum trotz der polyvalenten proteolytischen Eigenschaften des Fibrinolysins normalerweise doch nur Fibrin lysiert wird, gaben folgende Beobachtungen. Der Aktivator und Profibrinolysin, sowie der plasmatische Proaktivator werden während der Ge-

rinnselektstehung an Fibrin adsorbiert. Dadurch wird der Aktivierungsvorgang an Ort und Stelle begünstigt (103), (187), (188). Zudem zeigt sich, daß im spontan fibrinolytischen Blut, sowie in streptokinaseaktiviertem Blut Fibrin schneller abgebaut wird als Fibrinogen (39), (53), (189). Es kann sein, daß die Aktivierung von Profibrinolysin durch den Gerinnungsprozeß beschleunigt wird, evtl. durch Eigenschaften der Fibrinoberfläche. Müllertz glaubt, daß Fibrin in der Lage ist, einen Aktivator-Antiaktivatorkomplex zu spalten (66). Sherry, Alkjaersig und Fletcher sehen den Mechanismus der Thrombolyse folgendermaßen: (103), (141), (188).

1. Entscheidend für die Thrombolyse ist vor allem der Aktivatorgehalt, weniger der Gehalt an freiem Fibrinolysin des Blutes. Aktivator, Proaktivator und Profibrinolysin diffundieren in das Thrombusinnere oder werden vom Thrombus adsorbiert. Die Auflösung des Thrombus durch Fibrinolysin erfolgt in diesem, relativ inhibitorfreien Medium, in erster Linie von innen her.
2. Die Auflösung des Thrombus durch das ihn von außen umgebende Fibrinolysin spielt daneben nur eine untergeordnete Rolle, wegen des hohen Antifibrinolysegehaltes des umgebenden Blutes.

Die Bedeutung der Fibrinolyse bei der Wundheilung und Entzündungen: A. Bier (190) sagt in einer „Betrachtungen über Regeneration beim Menschen“ genannten Artikelserie u. a.: „Nicht die sogenannte Organisation, sondern die Kanalisation eines Thrombus bedeutet die Regeneration eines Gefäßes. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Gleitgeweben; die Aufsaugung peritonitischer und pleuritischer Schwarten und narbiger Verwachsungen sonst unabhängig voneinander arbeitender Gewebe ist Regeneration. Größere Fibrinmassen können die geordnete Regeneration im höchsten Grade hindern und verschlechtern, weil sie, wie nur wenige andere Stoffe und Reize, die schwierige Narbenbildung, die ich unter allen Umständen für schädlich halte, hervorrufen.“ Und Halse (114) sagt zu diesem Problem: „Die Aktivität des fibrinolytischen Enzymsystems im Körper ist unserer Meinung nach ein Hauptfaktor in der Regulierung der Bindegewebsbildung in der Wundheilung.“ Für die Auslösung der mehr lokalen Fibrinolyse im Rahmen der Wundheilung, dürften nach Meinung Astrups vor allem die direkt wirkenden Gewebsaktivatoren verantwortlich sein. Bei der Entstehung von

Gewebsdefekten werden sie ebenso wie thromboplastisches Material freigesetzt. Zudem können ins Wundgebiet eingewanderte Leukozyten Proteasen freisetzen, die in dieser Beziehung wirksam sein können (62), (179), (191), (192). Ungar zeigte, daß in Entzündungsgebieten das Zelltrauma, die ablaufenden Antigen-Antikörperreaktionen sowie bakterielle Enzyme eine Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems hervorrufen. Die durch Fibrinolysin hervorgerufene Proteolyse ist in der Lage, Entzündungssymptome, wie Exsudation und Diapedese, Vasodilatation, Stase, Permeabilitätssteigerung und Endothelschwellung auszulösen (193), (194), (195). Ungar glaubt deshalb, daß die Proteolyse den primären Entzündungsvorgang darstelle und die durch sie freigesetzten Amine und Peptide sekundär das uns bekannte Entzündungsbild auslösen (151), (195), (197). Marx (198) will deshalb die „Proteolysis“ als gleichberechtigt neben die klassischen Entzündungssymptome rubor, calor, tumor, dolor und functio laesa stellen.

V. Die pathologische Proteolyse

Von Fibrinolyse zu sprechen, ist nur solange sinnvoll, als Fibrin das Substrat des Fibrinolytins darstellt. Greifen die proteolytischen Eigenschaften des Fibrinolytins aber auch auf andere Stoffe über, so spricht man besser von einer Proteolyse. Diesen Vorschlag machen Sherry, Alkjaersig und Fletcher, um eine genaue Abtrennung zwischen Physiologie und Pathologie der Fibrinolyse zu erreichen. Deutlichstes Merkmal der pathologisch gesteigerten „Fibrinolyse“ ist die Hyperfibrinolytinämie. Thrombolytische und einige andere, auf den vorhergehenden Seiten beschriebene Zustände, sind durch den Aktivatorgehalt des Blutes, kaum aber durch das Vorhandensein freien Fibrinolytins charakterisiert. Übertrifft jedoch die Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems die Aktivität der Inhibitoren, so kann es mit dem Auftreten großer freier Fibrinolytinmengen zu einer Entgleisung des gesamten Gerinnungs- und Fibrinolysesystems kommen. Eine derartig pathologisch gesteigerte Fibrinolyse kann hämorrhagische Diathesen verursachen, die sich grundsätzlich auf zwei verschiedene Weisen äußern können (179). Entweder es kommt zu ihrem plötzlichen Auftreten, zu praktisch unstillbaren Blutungen, dem Bild eines Schockzustandes mit dem oft tödlichen Ausgang. Diese dramatisch verlaufenden Zustände wurden vor allem

bei obstetrischen Komplikationen, Prostatacarzinomen und in der Chirurgie, speziell der Lungenchirurgie, beobachtet. Oder es wird ein protrahierter Verlauf festgestellt, und es treten für hämorrhagische Diathesen typische Zeichen, wie fibrinolytische Purpura auf. Dieses Zustandsbild kennt vor allem der Internist. In jedem Fall bedingt die pathologische Steigerung der fibrinolytischen Aktivität eine Veränderung des kapillären Abdichtungsmechanismus. Auf Seite 25 haben wir darauf hingewiesen, daß die Innenfläche des Endothelrohrs und der interendothelialen Fugen von einer fibrinösen Kittsubstanz erfüllt ist. Dieser Fibrinfilm ist für den normalen Zustand des Gefäßes von größter Wichtigkeit. Im Kapillarbereich gewährleistet diese als semipermeable Wand wirkende Fibrinschicht den Austausch von Stoffen. Normalerweise kann diese Blut-Gewebsschranke von Wasser, gelösten Stoffen, Leukozyten, nicht aber von Eiweißmolekülen und Erythrozyten durchwandert werden (186), (199), (200). Verlagert sich jedoch das unter physiologischen Bedingungen bestehende Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse (wie erwähnt, greifen beide Prozesse laufend ineinander) derart auf die Seite der Fibrinolyse, daß Fibrinolysin auch Gerinnungsfaktoren aufspaltet (siehe Seite 8), so nimmt die Gefäßresistenz ab, oder die Gefäßfragilität zu (201), (202). In diesem Fall kann es zum Durchtritt von Erythrozyten kommen, wir haben also die Grundlage für die Entstehung dieser Art hämorrhagischer Diathesen vor uns. Neben diesen pathologisch-anatomisch faßbaren Veränderungen am Gefäßsystem zeigt das System der Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren ganz charakteristische Änderungen:

1. Es wird eine **Hypo- oder Afibrinogenämie** festgestellt. Grundsätzlich kann sie auf zweierlei Arten zustandekommen, nämlich entweder durch Fibrinogenverbrauch infolge gesteigerter Blutgerinnungstendenz, oder durch proteolytische Aufspaltung von Fibrinogen infolge Fibrinolysinüberschuß. Es zeigt sich jedoch, daß das Ausmaß der Hypofibrinogenämie alleine noch nicht unbedingt einen Maßstab für den Schweregrad des postoperativen Gerinnungsdefektes abgibt. Seegers und Mitarbeiter (16) untersuchten deshalb die durch Fibrinolysininwirkung entstandenen Fibrinogen- und Fibrinbruchstücke und fanden folgendes: Die Spaltung von Fibrinogen und Fibrin ergibt zwei Hauptkomponenten, die A- und B Fibrinogen- bzw. Fibrinderivate genannt werden. In ihren Eigenschaften sind sich die Fibrinogen- und Fibrinbruchstücke derart ähnlich,

daß es sich um identische Substanzen handeln kann. In drei neueren Arbeiten untersuchte nun das Team Bang, Fletcher, Alkjaersig und Sherry die Wirkungsweise der erwähnten Bruchstücke (203), (204), (205). Die Autoren kamen zu folgendem Ergebnis:

Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukte zeigen qualitativ und quantitativ ähnliche Wirkungen auf das Blutgerinnungssystem. Sie rufen einen Koagulationsdefekt hervor, dessen Ausmaß in einem direkten Verhältnis zur Menge der im Blut kreisenden Abbauprodukte steht. Die Menge der Abbauprodukte hängt wiederum mit dem Ausmaß der Hyperfibrinolyse zusammen. Bei der Zugabe von Fibrinogenproteolyseprodukten zu Plasma lassen sich alle Symptome der Blutgerinnungsstörung reproduzieren (mit Ausnahme des Abfalls der Fibrinogen- und Faktor V-Konzentration, deren Absinken auf eine direkte proteolytische Wirkung zurückzuführen ist). Theoretisch können Fibrinogen- oder Fibrinproteolyseprodukte die enzymatische Reaktion von Thrombin hemmen, die spontane Polymerisation des Fibrinmonomers stören, oder die Gelation des Fibrinpolymers unterbinden. Die Wirkung der Bruchstücke kann sich auch gleichzeitig auf mehrere der angeführten Reaktionen erstrecken. Andere Autoren (206), (207), (208), (209) konnten in Tierexperimenten zeigen, daß Fibrinogenbruchstücke mit Thrombin reagieren. Diese Untersuchungen konnten von Bang und Mitarbeitern bestätigt werden. Obwohl durch diese Reaktion ein Koagulationsdefekt entsteht und eine verlängerte Thrombinzeit auftritt, lehnen sie es jedoch zunächst ab, Fibrinogenabbauprodukte als Antithrombin zu bezeichnen, da die Art der Reaktion bisher noch unklar ist. Außerdem zeigt sich, daß ein direkter Thrombininhibitor (TAMe) doch eine andere Gerinnungsanomalie hervorruft. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Gerinnselbildung in Gegenwart von Fibrinogenbruchstücken ergeben folgendes Bild: Der einheitliche Zusammenhang der Faserformation wurde verhindert, die Fibrinfäden endigen blind, legen sich nur ungenügend aneinander und vernetzen oft nicht. Im Gerinnsel entstehen undifferenzierte Verklumpungen. Dieser Defekt der Gerinnselbildung ist auch makroskopisch sichtbar und zeigt sich schon in Gegenwart geringer Fibrinogenbruchstückkonzentrationen. Die Behinderung der normalen Gerinnselbildung durch Fibrinogenabbauprodukte liefert

also die Basis für die Entstehung einer Blutung, während eines pathologischen proteolytischen Zustandes. Die für die anomale Gerinnungsbildung verantwortliche biochemische Veränderung wird defekte Fibrinpolymerisation genannt.

2. Es kommt zum **Abfall von Faktor V** = Proaccelerin. Das Absinken der Proaccelerinkonzentration gehört zu den regelmäßigen Erscheinungen bei Hyperfibrinolytinämie. Scheinbar hat dieser Faktor die größte Sensibilität gegenüber der proteolytischen Fibrinolytinswirkung. Die alleinige Quantitätsabnahme von Faktor V ist jedoch für die Entstehung einer ausgeprägten Gerinnungsstörung nicht verantwortlich zu machen. Außerdem wird **Faktor VIII** zerstört, sowie **Komplement**, während der Abbau von Faktor VII und IX, sowie von Prothrombin zwar des öfteren beschrieben, aber nicht von allen Seiten bestätigt wurde (16), (44), (45), (107), (210), (211), (212), (213).

3. Fibrinolysefaktoren:

Schon der Name Hyperfibrinolytinämie sagt aus, daß es zu einem meist sehr beträchtlichen Anstieg von freiem Fibrinolytin kommt. Fibrinolyseaktivierende Substanzen sind ebenfalls vermehrt, dagegen kommt es zum Verbrauch von Profibrinolytin und zur Abnahme der Inhibitoraktivität. Dies läßt sich durch einen Verbrauch von Inhibitoren bei der Fibrinolyseneutralisation erklären. Allerdings steht der Abfall der Inhibitoraktivität nicht immer in direktem Verhältnis zur Zunahme der proteolytischen Aktivität (147).

Ursachen für das Auftreten einer Hyperfibrinolytinämie und Gerinnungsstörung: Grundsätzlich kann eine Hyperfibrinolytinämie nur dann auftreten, wenn das mengenmäßige Verhältnis zwischen Inhibitoraktivität und proteolytischer Aktivität sich auf die Seite vermehrter Proteolyse verlagert. Dies kann entweder durch eine Verminderung der Inhibitoraktivität geschehen, oder durch eine Zunahme aktivierender Substanzen bedingt sein. Dies kann dadurch geschehen, daß primär abnorme Aktivator-mengen in die Blutbahn geschwemmt werden oder daß gleichzeitig oder in zeitlicher Aufeinanderfolge thromboplastische und fibrinolytische Agentien aktiviert werden, die Fibrinolyse also gleichsam den Ausgleichsmechanismus einer Hyperkoagulabilität des Blutes darstellt (214), (215). Eine Ver-

mindierung von Antifibrinolysin konnte von verschiedenen Autoren nach Operationen, Traumen, Schock und Röntgenbestrahlung festgestellt werden. Ebenfalls kommt es durch Hunger zu einer Inhibitorabnahme. Es wird deshalb für möglich gehalten, daß der Hunger die Ursache einer post operativen Senkung des Antifibrinolysinspiegels darstellt (145), (147), (216), (146). Clifton (217) zeigte, daß Patienten mit vermindertem Fibrinogengehalt auch einen reduzierten Antifibrinolysingehalt aufwiesen. Es können also Menschen mit Hypofibrinogenämie durch den gleichzeitig niedrigen Inhibitorspiegel vermehrt lysegefährdet sein. Auf Seite 18 haben wir darauf hingewiesen, daß Thrombozyten antifibrinolytische Eigenschaften zeigen, die wohl zum Teil auf das Vorhandensein von Adsorbatinhibitoren zurückzuführen sind. Ein Abfall der Thrombozyten sowohl in ihrer Zahl als in ihrer Funktion nach Bluttransfusionen wurde von verschiedenen Autoren beobachtet (218), (219), (220). Es wird angenommen, daß die auftretende Thrombocytopenie und damit der gleichzeitige Inhibitorschwund einen Faktor in der Genese von Blutungen nach massiven Transfusionen darstellen können (219), (220). Bildungsstätte von Antifibrinolysinen ist die Leber. Bei Leberaffektionen (Hepatitis, Lebercirrhose) kann eine verminderte Bildung von Inhibitoren die Neigung zu gesteigerten Fibrinolysen erklären (148), (149), (150), (154). Diese Tatsache dürfte auch für die Entstehung abnormer Blutungen, wie sie nach Resektion tuberculösen Lungengewebes anzutreffen sind, eine Teilrolle spielen: bei Lungentuberkulosen ist auch die Leber infolge der chronischen Toxineinwirkung geschädigt, wobei es zur Verminderung von Inhibitoren und damit zur Erhöhung einer abnormen Blutungsgefahr bei Lungenoperationen kommen kann (40), (163).

Auf Seite 22 haben wir schon eine Reihe von Stimuli angeführt, die eine Vermehrung von fibrinolyseaktivierenden Substanzen im Blut zur Folge haben. Diese unter dem Stress-Begriff fallenden Situationen, wie psychische Erregung, Anstrengung, Anoxie, durch Pyrogeninjektionen hervorgerufene Fieberreaktionen usw. führen aber in erster Linie zu einer Vermehrung freier Aktivatormengen im Blut, weniger aber zum Auftreten freien Fibrinolysins. Rufen diese Faktoren alleine auch keine hämorrhagischen Diathesen hervor, auf ihre Entstehung wirken sie auf jeden Fall begünstigend ein. Es muß überhaupt betont werden, daß die Genese von Blutungen,

die auf Hyperfibrinolytinämie beruhen, ein äußerst komplexes Problem darstellt. Wir erwähnten, daß eine Fibrinolysesteigerung in 75% nach Operationen beobachtet wurde (13). Von Kaulla konnte diese Beobachtung in über 75% Fälle bestätigen. Er bezog das Auftreten dieses Phänomens aber nicht wie Mc Farlane auf die Angst des Patienten vor der Operation, sondern brachte die Fibrinolysesteigerung mit der Narkose in Zusammenhang. Untersuchungen an völlig Gesunden, die nicht operiert wurden, ergaben, daß jede Narkose, gleich welcher Art, eine Erhöhung des fibrinolytischen Potentials mit sich bringt. Am stärksten ist dieser Effekt bei Lokalanästhesie. V. Kaulla spricht deshalb nicht von postoperativer, sondern von postnarkotischer Fibrinolyse und räumt ihr eine große Bedeutung ein (162). Bekannt ist die Affinität von Narkotika zu den Lipoiden. Von Kaulla zeigte, daß der Phosphatidspiegel des Plasmas eine Verknüpfung mit der Lysistenz des Blutes aufweist. Novacain-Infiltrationen, die zu einer Erhöhung des Phosphatidspiegels führen, lösen auch eine gesteigerte Fibrinolyse aus. Die Frage, ob das Ausmaß einer Fibrinolyse unabhängig von der Art des Narkoseverfahrens ist, kann jedoch nach den Untersuchungen v. Kaullas und anderer Autoren (13), (114), (147), (162), (167), als noch nicht geklärt angesehen werden, da in der Zwischenzeit andere Pharmaka in der Anästhesie verwendet werden.

Auffallend ist, daß afibrinogenämische Blutungen bevorzugt dann auftreten, wenn eine Traumatisierung solcher Gewebe erfolgt, die sich entweder durch einen extrem hohen Gehalt an Fibrinolyseaktivatoren, oder durch eine besondere Konzentration thromboplastischer Substanzen auszeichnen, oder kombiniert, sowohl fibrinolysokinase- als auch thrombokinasereich sind. Hypo- oder afibrinogenämische Blutungen finden sich gehäuft:

- a) als postpartuale Blutungen bei obstetrischen Komplikationen (221), (222), (223), vorzeitiger Placentalösung (223), (224), (225), (226), artefiziellern Abort (210), Retentio placenta (227), (228), (229), foetus mortus (230), (231), (232), (233) und Fruchtwasserembolie (230), (234), (235), (236).
- b) bei Lungenoperationen (163), (237), (238), (239), (240), (241), (242), (243), (244), (245), (246).
- c) bei Prostataoperationen und Prostatakrebs (240), (247), (248), (249), (250), (251).

zu a)

Proteolytische Blutungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie

Ein postpartuale Proteolyse kann nach forcierten Entbindungen z. B. bei wehenlosem Uterus vorkommen. In diesem Fall kann es infolge unphysiologischer Kompressionen zur Freisetzung von Gewebsextrakten kommen, die beim wehenlosen Uterus in die dabei offenbleibenden Venen ausgeschwemmt werden können, bei Blasensprung kann außerdem Fruchtwasser in die uterinen Gefäße gelangen. Untersuchungen ergaben, daß der Uterus den höchsten Gehalt aller menschlichen Organe an Fibrinolysekinasen aufweist. Sein Thrombokinasereichtum dagegen ist nicht auffallend hoch. Placenta und Decidua stellen dagegen äußerst thrombokinasereiche Organe, vor allem im ersten Schwangerschaftsdrittel dar. Ihr Fibrinolysekinasegehalt ist zwar geringer als der des Uterus, im Vergleich zu anderen Organen jedoch erheblich vermehrt. Das Retroplacentalblut zeichnet sich durch einen extremen Thrombokinasereichtum aus. Fruchtwasser besitzt Thrombokinase in besonderer Konzentration, enthält aber auch reichlich fibrinolytische Agentien. Es kann also bei postpartualen afibrinogenämischen Blutungen nicht nur zu einem vermehrten Auftreten von zellulären Fibrinolysekinasen, Lysokinasen, Profibrinolysin und Fibrinolysin im Blut kommen. Vielmehr herrscht Einigkeit, daß es auf jeden Fall auch zu einer abnormen Freisetzung thromboplastischer Agentien kommt. Theoretisch könnte die Fibrinolyse eine Antwortreaktion des Körpers auf abnorme Fibrinausfällungen in Form einer intravasalen Gerinnung darstellen, das Stimulans für ihre Entstehung also in einer primären Hyperkoagulabilität des Blutes liegen (214), (215). Oder es könnten beide Reaktionen durch eine pathologisch gesteigerte Aktivierung gleichzeitig ablaufen, oder aber es könnte die Proteolyse den primären Vorgang darstellen. Das klinische Bild läßt eine Entscheidung, welcher Vorgang im Vordergrund des Geschehens steht, kaum zu: Kurz nach der Geburt kommt es zu allen Zeichen eines schweren, kaum beeinflussbaren Schockzustandes, dem ausgedehnte, oft tödlich verlaufende Hämorrhagien folgen. Das Blut zeigt sich ungerinnbar, Fibrinogen ist entweder stark vermindert, oder überhaupt nicht mehr nachweisbar, das gleiche gilt für die Gerinnungsfaktoren V und VIII. Der auffallende, oft über Stunden andauernde Fibrinolysinanstieg im Blut geht häufig mit einem Abfall von Antifibrinolysin einher, eine Erscheinung, die sich aus seinem Verbrauch bei der Fibrinolysinneutralisation erklären läßt.

Der Konzentrationsabfall von Faktor V und VIII kann sowohl durch ihren Verbrauch bei der Blutgerinnung als auch durch ihre proteolytische Zerstörung bedingt sein. Folgende Faktoren können nach heutiger Auffassung bei der Entwicklung von Afibrinogenämien in der Geburtshilfe und Gynäkologie eine Rolle spielen:

1. Durch Gewebstraumatisation kommt es gleichzeitig zur Ausschemmung von thromboplastischen und fibrinolytischen Substanzen. Das kann bei abnorm verlaufenden Geburten, bei Operationen, artefiziellm Abort usw. der Fall sein. Obduktionen zeigten, daß nach afibrinogenämischem Verblutungstod feine Fibrinausflockungen im Lungenkapillarbereich vorhanden sind. Aus dieser Tatsache wird geschlossen, daß sowohl intravasale Gerinnung als auch Fibrinolyse bei der Entstehung derartiger Afibrinogenämien mitwirken. Gleichzeitig sieht man bei Sektionen häufig Fruchtwasserbestandteile und Chorionsynzytien in Lungenkapillaren abgelagert, Substanzen die ebenfalls eine fermentaktive Wirkung zeigen. Diese Beobachtung hat vor allem für die Entstehung der Afibrinogenämie bei Fruchtwasserembolie eine entscheidende Bedeutung.
2. Viele der postpartualen Afibrinogenämien lassen sich auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückführen. Die Mutter kann während der Schwangerschaft gegen foetale Eiweiße sensibilisiert werden. Bei abnorm verlaufenden Geburten können artfremdes Gewebsmaterial des Foten, toxische Eiweißzerfallprodukte des Uterus, oder Bakterientoxine in die Blutbahn geschwemmt werden und nach Art einer Schwartzmann-Sanarelli Reaktion ein Schockzustand und hämorrhagische Diathesen mit Afibrinogenämie auslösen (40). Man nimmt an, daß diese Substanzen auf Grund ihrer Zellaффinität Strukturänderungen von Zelloberflächen bedingen können, wodurch es zur Freisetzung von Lyso-kinasen kommt.

zu b)

Afibrinogenämische Blutungen in der Lungenchirurgie

Die selten auftretenden exzessiven Proteolysen in der Lungenchirurgie wurden 1950 zum ersten Mal von Mathey und Mitarbeitern beschrieben. (237). In der Folgezeit wurde von einer Reihe weiterer Autoren dieses sich

immer ähnelnde Zustandsbild wiederholt beobachtet: Während, oder direkt im Anschluß an die Operation kommt es zu flächenhaften Sickerblutungen aus dem Wundgebiet. Genaueste Wundrevisionen schließen einen fehlerhaften Wundverschluß aus. Das in den Thoraxinnenraum sickernde Blut zeigt sich ebenso wie das aus Venen entnommene, ungerinnbar. Trotz ausreichend erscheinender Hämostase und der Transfusion großer Blutmengen, gelangen die Patienten in einem schwer zu beherrschenden Schockzustand, der häufig von tödlichem Ausgang gefolgt ist. Dabei beeinflussen weder das Alter noch das Geschlecht des Patienten, noch die Größe des erfolgten Eingriffs die Entstehung dieses Blutungsübels (13), (114), (147), (162), (201), (252). Das Blut zeigt totale fibrinolytische Aktivität mit Hyperfibrinolysinämie, einen enormen Gehalt an freien Aktivatoren und den Verbrauch von Antifibrinolysin und Profibrinolysin. Fibrinogen ist nicht mehr nachweisbar, Faktor V und VII meist stark erniedrigt (253).

Auch hier zeigt sich, daß die Lunge ebenso wie der Uterus, einen extrem hohen Gehalt an Fibrinolyse-Gewebsaktivatoren aufweist, jedoch relativ arm an Antifibrinolysin ist. Dazu ist sie aber auch sehr thrombokinasereich (18), (34), (61), (62), (63), (254). Es sind also wiederum Tatsachen gegeben, die die bevorzugte Entstehung eines hämorrhagischen Syndroms in der Lungenchirurgie erklärlich machen können. Es herrscht Einigkeit, daß das mechanische, operative Trauma die Freisetzung thromboplastischer und fibrinolytischer Agentien bewirkt. Intravasale Gerinnung, durch Thrombokinasereicherung ausgelöst, und Proteolyse können gleichzeitig oder in zeitlicher Aufeinanderfolge ablaufen. Soulier und Mitarbeiter (253) führten Lungenoperationen am Hund unter Bedingungen durch, die in den Hauptzügen der Situation beim Menschen glichen. Das Ergebnis der Untersuchungen zeigte, daß sich das beim Menschen auftretende Bild im Tierexperiment reproduzieren läßt; das venöse Lungenblut zeigte erhöhte fibrinolytische Aktivität, die fibrinolytische Aktivität des übrigen venösen Körperblutes war nicht signifikant erhöht. Dem Gewebstrauma eines aktivatorreichen Organs ist bei der Entstehung hämorrhagischer Diathesen eine große Bedeutung zuzumessen. Dieser Faktor kann jedoch nicht alleine verantwortlich gemacht werden, da offenbar kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Gewebstraumatisierung und Ausmaß der Blutungsneigung besteht (13), (147), (162), (114), (201), (237), (252), (253). Auf der Suche, die Genese dieses Erscheinungsbildes weiter aufzuklären, ist auch folgender Faktor zu beachten:

Es zeigt sich, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes mit zunehmender Anzahl von transfundierten Blutkonserven geringer wird. Die gleichzeitig mit dem Konservenblut transfundierten Citratmengen können das ionisierte Calcium des Patientenblutes binden und dadurch einen Gerinnungsdefekt provozieren (255). Das Ausbleiben einer Tetanie nach massiven Bluttransfusionen spricht jedoch dafür, daß auch bei hohem Citrattiter immer noch ionisiertes Calcium im Blut vorhanden ist (256). Durch den hohen Citrat Spiegel des Blutes kann es, insbesondere bei schlechter Leberfunktion des Patienten, relativ schnell zur Citratintoxikation kommen (257). Außerdem wird nach Bluttransfusionen ein Abfall der Thrombozyten in ihrer Zahl und Funktion beschrieben (218), (219), (220), so daß eine Blutungsneigung infolge Thrombozytopenie möglich wird. Eine Thrombozytopenie soll auch eine regelmäßige Begleiterscheinung starker Fibrinolyse darstellen (258). Besondere Probleme hinsichtlich Blutungsneigung ergeben sich bei Operationen unter Verwendung **extrakorporaler Kreislaufsysteme** (259), (260), (261), (262), (257). Eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität und damit der Blutungsgefahr wird bei Stoffwechselstörungen, wie ungenügender Sauerstoffsättigung, Kohlen- und Milchsäureanstieg und Calciumerniedrigung festgestellt. Die fibrinolytische Aktivität steigt also mit sinkendem PH-Wert an. V. Kaulla und Mitarbeiter zeigten, daß bei einer Perfusionsgeschwindigkeit von 75 ccm/kg/min. eine gesteigerte Fibrinolyse auftrat, die bei einer Erhöhung der Perfusionsgeschwindigkeit auf 190 ccm/kg/min. bis 200 ccm/kg/min. nicht mehr nachzuweisen war (263). Von amerikanischer Seite wird der Anstieg des Fibrinolyseaktivatorgehaltes im Blut während PH-Wert-Schwankungen oder Hypoxie im Lungenkreislauf nicht bestätigt (264). Die Entstehung eines fibrinolytischen Zustandes wird auf eine andere Beobachtung zurückgeführt. Während eines künstlichen Kreislaufs ist das Blut einem beträchtlichen Trauma ausgesetzt. Thrombozyten und Erythrozyten werden in großer Zahl zerstört. Der Zerfall der Erythrozyten äußert sich in einem Anstieg der Plasmahämoglobinkonzentration. Die Bestandteile der zerstörten Zellen zeigen nun einen heparinneutralisierten Effekt (265). Es wird also ein Teil des zur Vermeidung von Blutgerinnung zugesetzten Heparins dem Kreislaufsystem entzogen, was eine Hyperkoagulabilität des Blutes zur Folge hat. Die natürliche Antwort des Körpers darauf stellt eine Fibrinolyse dar (214), (215). Der Grad der Aktivatorkonzentration steht dabei in Zusammenhang mit

der Dauer des künstlichen Kreislaufs. Als Entstehungsursache der nach extrakorporalem Kreislauf verlängert auftretenden Thrombozytopenie werden noch einige Überlegungen diskutiert (266). So könnte die Thrombozytopenie medikamentös bedingt sein. Es zeigte sich nämlich bei einigen Patienten, daß ein bestehender Blutplättchenmangel nach Absetzen aller Antibiotica, Aspirin und anderer Mittel wieder auszugleichen war. Oder die Thrombozytopenie könnte durch Iso- und (oder) Autoantikörper bedingt sein, deren Bildung durch den Vorgang der mechanischen Zerstörung von Blutplättchen im künstlichen Kreislaufsystem induziert werden kann.

zu c)

Abnorme Blutungsbereitschaft nach Prostataoperationen und bei Prostatacarzinomen

Auf Seite 11 haben wir auf den Fibrinolyseaktivator Urokinase hingewiesen. Urokinase ist normalerweise im menschlichen Harn bei Mann und Frau in gleicher Konzentration vorhanden. Ihre physiologische Bedeutung soll in der Offenhaltung des harnleitenden Systems bestehen, wo sie Fibrinablagerungen durch Aktivierung des an Fibrin adsorbierten Profibrinolytins entfernen soll (81). Außerdem enthält Urin thromboplastische Agentien, deren Anwesenheit eine Hämostase bei evtl. Verletzungen garantieren soll (267). Nach Prostataoperationen fließt urokinasehaltiger Urin über das Wundgebiet und löst das für den Prozeß der Wundheilung notwendigerweise abgelagerte Fibringerinnsel wieder auf. Das Wundbett wird auf diese Weise offengehalten und es können hartnäckige Blutungen entstehen (251). Selbstverständlich kann eine solche Blutung nach allen Verletzungen im harnleitenden System auftreten, sie wird lediglich nach Prostatektomie am häufigsten beschrieben. Die Freisetzung zellulärer Aktivatoren aus dem Prostatagewebe durch das mechanische Operationstrauma spielt offensichtlich eine geringere Rolle bei der Entstehung postoperativer Blutungen (251), (268). Im Gegensatz zu den schweren Blutungen aus dem Wundgebiet nach Prostataoperationen, verursacht Prostatakrebs oft generalisierte, lang dauernde hämorrhagische Diathesen, die sich an der äußeren Haut, den Schleimhäuten und Meningen äußern können (248), (249), (250), (269). In diesem Fall wird vermutet, daß wuchernde Tumorzellen laufend Fibrinolyseaktivatoren ins Blut abgeben, wodurch es zur Hyperfibrinolyse-

nämie kommen kann. Ein ähnlicher Mechanismus kann zum Teil auch für die Entstehung hämorrhagischer Diathesen bei anderen Neoplasmen (270), (271), (272), sowie bei Leukämie geltend gemacht werden. Hier setzen die zerfallenden Leukozyten aktivierende Substanzen frei (273), (274), (275), (276). Auch bei Verbrennungen kann es infolge des massiven Zellunterganges zur Freisetzung von Aktivatoren und damit verbundener Fibrinolysesteigerung kommen (277). Ratnoff beschrieb ein dramatisch verlaufendes hämorrhagisches Syndrom nach einer Operation eines Pankreaskopfcarcinoms. In diesem Fall wird die Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems durch die Freisetzung von Trypsin erreicht (278).

VI. Antifibrinolytische Therapie mit Epsilon-Aminocaprinsäure (EACS)

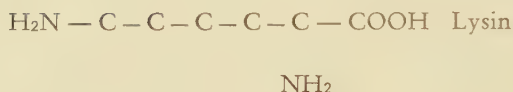
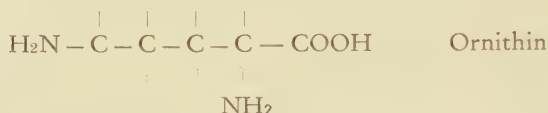
Im vorangehenden Kapitel war von der pathologisch gesteigerten Fibrinolyse die Rede, wie sie als Komplikation der Geburtshilfe und Gynäkologie, in der Chirurgie, speziell der Lungenchirurgie und als Begleiterscheinung mancher Krankheiten auftritt. Je nach dem Ausmaß der Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems und dem Zustand des Patienten kann das Erscheinungsbild stark variieren. Erhöhte fibrinolytische Aktivität muß sich keineswegs in klinisch sichtbaren Zeichen äußern, sie kann fibrinolytische Purpura hervorrufen, sie kann, wie wir gesehen haben, unstillbare Blutungen zur Folge haben, mit der Zerstörung von Gerinnungsfaktoren und dem Zusammenbruch der Ordnung des Gerinnungssystems.

Japanische Forscher suchten 1948 nach einer synthetischen, therapeutisch verwendbaren Substanz, mit einem antifibrinolytischen Effekt. Nach der Testung vieler Stoffe stieß man im Jahre 1952 auf eine Gruppe von Substanzen, die die gewünschte Wirkung zeigte. Epsilon-Aminocaprinsäure wirkte schon in sehr geringer Konzentration fibrinolysehemmend. Diese durch in-vitro-Studien erlangten Ergebnisse wurden nun im Tierexperiment weitergeführt. Sato und Mitarbeiter erprobten schließlich in der Klinik die Wirkungen von EACS an Patienten, deren Blut erhöhte fibrinolytische Aktivität aufwies (279).

Chemische Struktur:

EACS ist eine Aminosäure mit 6 C-Atomen, die NH_2 -Gruppe ist an C-6

gebunden. Die synthetisch hergestellte EACS zeigt eine auffällige Ähnlichkeit mit den natürlich vorkommenden Aminosäuren Lysin und Ornithin, eine Tatsache, die für ihre gute Verträglichkeit verantwortlich gemacht wird.



Wirkungsweise:

Ein in das fibrinolytische Geschehen eingreifender Inhibitor kann folgende Wirkungen zeigen: Er kann den Aktivierungsprozeß unterbinden oder aber das aktive Ferment hemmen. Er kann also Anti-Aktivator oder Antifibrinolysinwirkung zeigen. Von japanischer Seite wurde zunächst die Antifibrinolysinwirkung von EACS beschrieben. Es zeigte sich jedoch, daß EACS in erster Linie Antiaktivatorwirkung zeigt. Die unterschiedlichen Versuchsergebnisse, die alle zunächst durch in-vitro-Studien gewonnen wurden, lassen sich darauf zurückführen, daß EACS konzentrationsabhängig verschiedene Wirkungen zeigt: Bei niedriger Konzentration (10^{-4}m) wirkt EACS als kompetitiver Inhibitor der Profibrinolysinaktivierung. Es zeigt sich, daß die fibrinolytische Aktivität von Plasma, das durch Streptokinase, Urokinase, bakterielle Pyrogene, Nikotinsäure oder zelluläre Gewebsaktivatoren aktiviert wurde, vollständig gehemmt wird (56), (280), (281), (282). Diese Ergebnisse sind durch in-vitro- und in-vivo-Studien gesichert. Bei wesentlich höherer Konzentration ist EACS auch, wie zunächst erwähnt, als nichtkompetitiver Fibrinolysin-Inhibitor wirksam. Sie hemmt die Wirkung von Fibrinolysin, Trypsin, Pepsin und anderen proteolytischen

Enzymen (56), (280), (281), (282). Die Tatsache, daß EACS konzentrationsabhängig entweder als kompetitiver Antiaktivator, oder als nichtkompetitives Antifibrinolysin wirkt, stützt die Vermutung, daß zwei Arten von Fibrinolysin existieren, die wahrscheinlich gleiche biochemische Wirkung zeigen, aber verschiedene Molekulargewichte besitzen (56). Alkjaersig und Mitarbeiter zeigten außerdem, daß EACS in einem engen Konzentrationsbereich die proteolytische Aktivität von Fibrinolysin verstärkt (56).

Neben dem antifibrinolytischen Effekt der EACS, beschrieben japanische Autoren auch einen antianaphylaktischen, antipyretischen und antiallergischen Effekt (283). Auf die fibrinolyseaktivierende Wirkung von Antigenen, Allergenen und Pyrogenen haben wir ja wiederholt hingewiesen. Itoga und Yogo zeigten, daß die intracutane Tuberculinprobe nach Mendel-Mantoux bei gleichzeitiger EACS-Applikation gehemmt wird. Stacher (284) fand, daß das im allergischen Geschehen eine wichtige Rolle spielende Histamin durch EACS vermindert freigesetzt wird.

Nebenwirkungen:

Im Tierversuch wurde keine toxische Wirkung beobachtet, auch wenn EACS über mehrere Generationen verabreicht wurde. Bei Konzentrationen, die über den beim Menschen therapeutisch angebrachten Werten lagen, wurden in einigen Fällen subendokardiale Blutungen beobachtet. Bei EACS-Therapie in der Klinik wurden in einigen Fällen Schwindelgefühl, Übelkeit bis zum Erbrechen, Diarrhoen und vasomotorische Störungen beschrieben. Diese Erscheinungen klingen mit dem Absetzen der EACS-Applikation meist schnell ab. Blutdruck, Pulszahl und EKG werden durch EACS nicht beeinflusst, das Blutbild zeigt keine toxisch bedingten Veränderungen. Postmortale Organuntersuchungen zeigen keine auf toxische Wirkung von EACS zurückzuführenden Veränderungen. (284), (285), (286), (287), (288).

Absorption, Verteilung und Ausscheidung von EACS während intravenöser und oraler Zufuhr wurden von Mc Nicol und Mitarbeitern untersucht (287), (288).

EACS wird nach oraler Verabreichung schnell vom Gastrointestinaltrakt absorbiert. Sie verteilt sich im intra- und extravasculären Raum und dringt

in Gewebszellen und Erythrozyten ein. Je nach der Konzentration im Extrazellulärraum wird sie von Zellen aufgenommen oder abgegeben. Bei Beginn der Verabreichung liegt ihre Plasmakonzentration über der Konzentration in Erythrozyten; umgekehrt kann EACS noch in beträchtlichen Mengen in Erythrozyten vorhanden sein, wenn sie sich im Plasma nicht mehr nachweisen läßt. Die höchste Plasmakonzentration nach einmaliger, oraler EACS-Applikation wird innerhalb von 2 Stunden erreicht. Ungefähr 80 % einer einmaligen oralen Dosis werden innerhalb von 12 Stunden im Urin wieder ausgeschieden. Bei therapeutisch wirksamer Dosierung beträgt die renale EACS-Clearance annähernd 75 % der Kreatininclearance. Nach hoher Dosierung dauert die Ausscheidungszeit durch die Nieren länger an. 86 % der verabreichten EACS lassen sich unverändert im Urin nachweisen, ein gewisser Anteil wird wohl metabolisiert.

Indikationen zur Anwendung von EACS:

Die Diagnostik der pathologisch gesteigerten fibrinolytischen Aktivität ist komplex und es existieren zahlreiche, mehr oder weniger spezifische Verfahren, dieses Zustandsbild zu präzisieren. Wir wollen die am häufigsten empfohlenen Untersuchungsmethoden aufzählen: Ungerinnbarkeit des Blutes, oder stark verlängerte Gerinnungszeit, verlängerte Prothrombin- oder Thrombinzeit, verminderter oder fehlender Fibrinogen- und Profibrinolysingehalt des Blutes, charakterisierte Änderungen im TEG, Euglobulinlysisstest nach Loomis und Clotlysisstest nach Ratnoff werden am häufigsten empfohlen. Ein neueres Verfahren stellt der Nachweis von Fibrinabbauprodukten dar. In der Praxis wird sich die Diagnostik natürlich auf einige schnell durchzuführende Nachweise stützen müssen, oft genug wird jedoch auch dazu keine Zeit verbleiben, und die Indikation zur Therapie mit EACS wird sich aus dem alleinigen Vorhandensein der Blutungsbereitschaft und den damit verbundenen Gefahren ergeben.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, die die Wirksamkeit von EACS bei fibrinolytischen Hämorrhagien bestätigen. So wurde EACS erfolgreich angewandt: In der Geburtshilfe und Gynäkologie, bei postpartualen Blutungen, Ablatio placentae, retentio placentae, Graviditätstoxikose, Abortus, intrauterinem Fruchttod, profusen Menstruationsblutungen, abnormen Blutungen nach gynäkologischen Eingriffen usw. Nach Verabreichung von EACS zeigte sich ein schnelles Abklingen der

pathologisch gesteigerten fibrinolytischen Aktivität und ein meist prompt einsetzendes Sistieren der Blutung (40), (276), (285), (286), (289).

Bei thoraxchirurgischen Operationen an der Lunge, im Bereich des Mediastinums, bei Strumektomien, Herzoperationen (M. Fallot, Ventrikel-, Vorhofseptumdefekte, Klappenoperationen usw.) unter Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufsystems, bei chirurgischen Schockzuständen und Transfusionszwischenfällen infolge allergischer Reaktionen wurden die gleichen Wirkungen erzielt (204), (264), (281), (285), (286), (290).

Mit großem Erfolg wird EACS in der Urologie verwendet (285), (286), (287), (291). McNicol und Mitarbeiter (251) konnten den postoperativen Blutverlust nach Prostatektomien auf das Vierfache einschränken gegenüber Patienten, bei denen eine Prostatektomie ohne gleichzeitige EACS-Medikation durchgeführt wurde. Besonders signifikant war der Effekt von EACS am ersten und zweiten postoperativen Tag. Die Urokinaseausscheidung im Urin blieb während der EACS-Verabreichung gleich hoch, ihre Aktivität wurde jedoch vollständig gehemmt. Blutungen bei malignen Tumoren, wie Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom und Magenkarzinom, ferner bei geschwürigen Prozessen des Magen-Darm-Kanals, wie Ulcus ventriculi, Colitis ulcerosa, proctitis ulcerosa, werden ebenfalls zu einem erstaunlich großen Anteil erfolgreich mit EACS behandelt (271), (285), (286), (292). Außerdem findet EACS bei internistischen Krankheitsbildern Anwendung, die mit mehr oder minder starker Blutungsneigung einhergehen, vor allem ist hier die myeloische Leukämie zu nennen, sowie die Lebercirrhose, aber auch M. Boeck und Polycythämie, sowie cerebrale Hämorrhagien verschiedener Ursache (276), (285), (286), (293), (294), (295).

Wie erwähnt, stellten japanische Autoren auch eine antianaphylaktische, antiallergische und antipyretische Wirkung von EACS fest. Sie verabreichten EACS erfolgreich bei allergischen Transfusionszwischenfällen und Hauterkrankungen allergischer Genese, außerdem wiesen sie eine Abschwächung der Mantoux-Reaktion bei gleichzeitiger EACS-Gabe nach (283). Im Gegensatz zu Nilsson und Mitarbeitern (78) konnte Stacher (284) diese japanischen Beobachtungen bestätigen. Von einer tonolytischen Wirkung von EACS berichten Birkmayer und Weiler, die mit EACS-Medikation eine gute Wirkung bei spastischem Syndrom und Parkinsonkranken nachwiesen. Ihr Hauptanwendungsgebiet dürfte EACS bei der Behandlung thrombembolischer Krankheiten finden. Bei Streptokinase-Überdosierung

kann durch die massive Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems ein gefährlicher Gerinnungsdefekt entstehen, der sich im Auftreten von Blutungen äußern kann. Die thrombolytische Therapie erfordert deshalb unbedingt ein schnell wirkendes Antidot, das in der EACS gegeben ist (279).

Gefahren und Kontraindikationen der EACS-Therapie:

Die große Mehrzahl der Autoren nimmt an, daß durch gleiche oder ähnliche Stimuli sowohl thromboplastisch, als auch fibrinolytisch wirkende Agentien freigesetzt werden. Das bedeutet, daß Hyperkoagulabilität und Proteolyse nebeneinander ablaufen. Viel spricht für die Annahme, daß primär eine intravasale Gerinnung auftritt, die zur sekundären, teilweise reaktiven Proteolyse führt. Wie erwähnt, glaubt man, daß diese Mechanismen vor allem für die Entstehung von Blutungsübeln in der Geburtshilfe und Gynäkologie verantwortlich zu machen sind. Eine antiproteolytische Therapie muß deshalb mit Gefahrenmomenten belastet sein, solange die klare Diagnose, ob Hyperkoagulabilität oder proteolytische Aktivität im Vordergrund des Geschehens stehen, in der Klinik nicht gestellt werden kann. Stellt die Proteolyse den Sekundärvorgang dar, so kann die gegen sie gerichtete Therapie die Emboliegefahr erhöhen, da die natürliche Reaktion (→ Fibrinolyse) auf die primäre Hyperkoagulabilität ausbleibt oder ungenügend einsetzt (203). McNicol und Mitarbeiter (291) berichteten von 2 Patienten, die beide in ihrer Anamnese eine Prädisposition zu thrombembolischen Erkrankungen erkennen ließen. Bei dem einen trat 3 Stunden nach einer 12-stündigen postoperativen EACS-Infusionsdauer eine vorübergehende Hemiparese auf. Der andere Patient starb 10 Tage nach einer Prostatektomie und EACS-Behandlung, vermutlich an einem akuten embolischen Gefäßverschluß. Ein weiterer, 20-jähriger Patient starb 36 Stunden nach einer technisch geglückten Operation am offenen Herzen. Er zeigte zunächst einen gefährlichen proteolytischen Zustand, der sich in Blutungen äußerte. Mit Beginn der EACS-Medikation sistierte die Blutung fast augenblicklich. Das in der Zeit zwischen EACS-Therapie und Wiederherstellung normaler Gerinnungsverhältnisse in die Pleura- und Perikardhöhle fließende Blut bildete hier Gerinnsel, die sich wegen ihres EACS-Gehaltes nicht mehr auflösten. Der Patient starb unter der Diagnose Hämoperikardium und Hämothorax mit geronnenem Blut. McNicol und Mit-

arbeiter (287) berichten von einer weiteren Komplikation, die bei einem 22-jährigen, an Hämophilie leidenden Mann auftrat. Er zeigte eine langdauernde Hämaturie, die nach EACS-Applikation prompt zum Stillstand kam. Gleichzeitig trat jedoch eine rechtsseitige Nierenkolik auf. Das intravenöse Pyelogramm zeigte den Funktionsausfall der rechten Niere an. Die EACS-Therapie führte hier dazu, daß ein großes, im Nierenbecken entstehendes Gerinnsel sich wegen seines EACS-Gehaltes nicht mehr auflösen konnte. Eine **Kontraindikation** der Therapie mit EACS wird bei bestehender Niereninsuffizienz gesehen. Die Störung der renalen Ausscheidungsfunktion kann dazu führen, daß die Blutkonzentration von EACS abnorm hoch wird (260). Auch soll EACS zu Schwangerschaftsbeginn nicht verabreicht werden. Stacher (296) sieht eine Kontraindikation bei Krankheiten gegeben, die durch Eingriffe in das fibrinolytische Geschehen kompliziert werden können. Es sind hier vor allem arteriosklerotische Prozesse, Thrombosen und Gefäßkrankheiten, sowie auch Pneumonien zu nennen.

Dosierung von Epsilon-Aminocapronsäure:

McNicol und Mitarbeiter (251), (287), (291) zeigten, daß eine EACS-Plasmakonzentration von 13 mg/0% genügt, um einen starken proteolytischen Zustand zu hemmen. Diese Plasmakonzentration wird nach 2 Stunden durch eine orale oder intravenöse Gabe von 1 g EACS, nach einer Anfangsdosis von 4–5 g erreicht. Da jedoch die EACS-Clearance ungefähr 75% der Kreatininclearance beträgt, würde nach einmaliger Dosierung der wirksame Konzentrationsbereich bald unterschritten. Deshalb sind einmalige EACS-Gaben nicht empfehlenswert, wenn ein langdauernder Effekt erzielt werden soll. 1 g EACS soll nach einer Anfangsdosis von 4–5 g laufend einmal pro Stunde oral gegeben werden, oder langsam intravenös infundiert werden. In dringenden Fällen empfehlen die Autoren eine i. v. Anfangsdosis von 5–10 g EACS, danach 2 g pro Stunde über 2–3 Stunden Dauer. Ist dann die Hämorrhagie nicht zum Stillstand gekommen, so soll die Therapie auf oralem Wege fortgesetzt werden. Da die EACS-Konzentration im Urin 50–100-fach über der Plasmakonzentration liegt, soll EACS bei der Bekämpfung von Hämaturie in relativ geringer Dosierung angewandt werden. Jedenfalls sind EACS-Konzentrationen im Urin voll wirksam, wenn sie im Plasma eine ganz geringe Wirkung zeigen würden. Eine vollständige

Hemmung der Urokinase-Aktivität kann nach einer Dosierung von 8 g pro Tag erreicht werden. Während langdauernder intravenöser Zufuhr, oder wiederholten oralen Gaben, kommt es zum Ausgleich der EACS-Plasmakonzentration und EACS-Konzentration in der extravaskulären Flüssigkeit. Nach Absetzen der Therapie wird nun EACS weiter im Urin langsam ausgeschieden. Auf diese Weise können wirksame EACS-Konzentrationen über 24–36 Stunden nach Aufhören der Medikation erreicht werden. Nilsson und Mitarbeiter (285), (286) empfehlen die prophylaktische Gabe von EACS vor Operationen, die gehäuft von gesteigerter proteolytischer Aktivität begleitet werden. Sie verabreichen EACS bei Hämorrhagien in einer Dosierung von 4 g bis zu insgesamt 736 g. Sie empfehlen bei fibrinolytischen Blutungen alle 4–5 Stunden eine Dosis von 1 g EACS pro 10 kg Körpergewicht. Nötigenfalls sollen 1–3 g Fibrinogen gleichzeitig gegeben werden. Die Gabe von Fibrinogen-Präparaten kann gefährlich sein, da diese oft in einem hohen Prozentsatz mit Profibrinolysin verunreinigt sind, so daß die proteolytische Aktivität des Patientenblutes noch einmal zusätzlich erhöht werden kann (260), (297). Es scheint außerdem, daß auf Grund der Herstellungsart von Fibrinogen-Präparaten, die Gefahr der Virusübertragung besteht. Jedenfalls wurde wiederholt über Patienten berichtet, die längere Zeit nach Erhalt von Fibrinogen an einer Virus-Hepatitis erkrankten (252). Für Infusionen kann EACS mit physiologischer Kochsalzlösung, 5% iger Glukoselösung oder Ringerlösung gemischt werden. Übrigens unterscheiden sich die Untersuchungsergebnisse von Nilsson und Mitarbeitern in gewisser Hinsicht von denen der Gruppe McNicol. Nilsson beschrieb die höchste EACS-Plasmakonzentration nach einer einmaligen Dosis von 6 g, nach Ablauf einer Stunde (McNicol beobachtete die Plasmahöchstkonzentration erst nach 2 Stunden). In einem Fall konnte nach einer Gabe von 3 g EACS eine wirksame Plasmakonzentration über 24 Stunden nachgewiesen werden — eine auffallend lange Dauer.

VII. Ergebnisse eigener Untersuchungen:

Wir erwähnten, daß eine Steigerung der proteolytischen Aktivität im Blut bei ungefähr 75% aller Patienten postoperativ festzustellen ist. Diese Steigerung des proteolytischen Potentials ist in erster Linie stressbedingt. Als

auslösende Teilfaktoren kommen die Operationsvorbereitung, die psychische Belastung des Patienten, Narkose und Operationstrauma in Frage. Eine wichtige Rolle spielt der vegetative Konstitutionstyp des Patienten, die Art seiner Reaktion auf Belastungen verschiedenster Art. Handelt es sich zusätzlich um Eingriffe an Organen, die durch ihre anatomischen Gegebenheiten, wie besonderen Reichtum an Fibrinolysegewebsaktivatoren und (oder) Gewebsthrombokinasen das Auftreten von Hämorrhagien begünstigen, so können die beschriebenen, dramatischen Afibrinogenämieblutungen auftreten.

Zahlreichen Autoren gelang es, durch eine antifibrinolytische Therapie mit EACS die Blutungsbereitschaft bei Operationen erheblich einzuschränken. Es zeigte sich, daß EACS im allgemeinen gut verträglich ist. Durch diese Tatsachen ermutigt, verabreichen wir seit 1962 routinemäßig EACS bei thoraxchirurgischen Operationen. Die Diagnostik der gesteigerten proteolytischen Aktivität des Blutes ist problematisch. Bei auftretender Blutung können u. a. Thrombinzeit oder Clot-Lysiszeit normale Werte zeigen. Vorhersagen läßt sich das Ausmaß der Steigerung der proteolytischen Aktivität kaum, erreicht sie jedoch pathologische Werte, so erfordern die schnell auftretenden Hämorrhagien ein sofortiges Eingreifen, das häufig genug vom Vorliegen einer genauen Diagnose nicht abhängig gemacht werden kann. Nilsson und Mitarbeiter schlagen deshalb eine Prophylaxe mit EACS bei Operationen vor, die eine gesteigerte Proteolyse gehäuft erwarten lassen. (Prostata-, Lungen-, Herzoperationen) (286). Zudem zeigte Thies, daß es oft schon präoperativ zu erhöhten Lysistendenzen des Blutes kommt. Wir gaben routinemäßig am Tag vor thoraxchirurgischen Operationen 10 g EACS*. Es wurden jeweils 5 g EACS in 250 ml Glukose gelöst, intravenös infundiert. Während der Operation verabreichten wir in den meisten Fällen 5 g EACS. Postoperativ erhielten die Patienten 10–20–30 EACS über 1–2 Tage Dauer. Unsere Untersuchungen an der thoraxchirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München rechts der Isar erstrecken sich auf insgesamt 700 Patienten. 350 wurden unter EACS-Schutz operiert, die anderen 350 wurden als Kontrollfälle berücksichtigt. Die Zusammensetzung des Krankengutes in beiden Gruppen ist etwa gleich. Die präoperativ bestimmten Gerinnungsverhältnisse bewegten sich praktisch immer im Rahmen der Norm. Berücksichtigt man den **durchschnittlichen Blutkonservenverbrauch pro Patient**, so ergeben sich folgende Zahlen:

*) Wir verwendeten das Präparat Epsikapron ® der Firma Deutsche Kabi GmbH, München

	ohne EACS:
intra operationem	2,3
post operationem	<u>1,8</u>
insgesamt	4,1

	mit EACS:
intra operationem	1,7
post operationem	<u>0,8</u>
insgesamt	2,5

durchschnittlicher Konservenverbrauch
bei je 350 unters Fällen



- 1 Konservenverbrauch intra und postop.
 2 " " intra op.
 3 " " post op

Abbildung 5 gibt diese Verhältnisse graphisch wieder.

In Prozenten ausgedrückt, ergibt sich unter Anwendung von EACS ein Rückgang des Blutkonservenverbrauches:

intra operationem	24,1%
post operationem	<u>56,6%</u>
insgesamt	39,5%

Wir trennen die 700 berücksichtigten Fälle nach der Art der am häufigsten vorliegenden Erkrankungen auf. Es ergeben sich, wiederum bei Betrachtung des durchschnittlichen Blutkonservenverbrauches pro Patient, folgende Verhältnisse:

	intra operationem		post operationem		insgesamt	
	ohne EACS	mit EACS	ohne EACS	mit EACS	ohne EACS	mit EACS
maligne Tumoren	2,2	1,8	1,9	0,7	4,1	2,5
benigne Tumoren	1,7	1,6	1,0	0,7	2,7	2,3
unspez.entzündl. Lungenerkrankungen	2,3	1,8	1,9	0,7	4,2	2,5
spez.entzündl. Lungenerkrankungen	2,3	1,8	1,9	0,8	4,2	2,6

Das entspricht in **Prozenten** ausgedrückt, einen Rückgang des Blutkonservenverbrauches:

	intra operationem ‰	post operationem ‰	insgesamt ‰
maligne Tumoren	18,9	61,8	38,8
benigne Tumoren	3,4	26,6	12,0
unspez.entzündl. Lungenerkrankg.	21,0	63,4	40,3
spez.entzündl. Lungenerkrankungen	20,6	59,0	37,7

Sehr deutlich erniedrigt war die Zahl der notwendigen **Rethorakotomien** unter Verwendung von EACS:

ohne EACS: es wurden insgesamt 13 Rethorakotomien durchgeführt, davon 11 wegen Nachblutung.

mit EACS: es wurden insgesamt 4 Rethorakotomien durchgeführt, davon 3 wegen Nachblutung.

Betrachten wir die Gesamtzahl der registrierten, abnorm starken **postoperativen Blutungen** im Operationsgebiet, so ergeben sich in den beiden Gruppen folgende Zahlen:

ohne EACS: 24 Nachblutungen, davon eine tödlich verlaufende.

mit EACS: 3 Nachblutungen, 2 Mesenterialblutungen, davon eine tödlich verlaufende.

Diskussion:

Im Einklang mit anderen Autoren (13), (147), (162), (201), (202), (252) stellten wir fest, daß das Auftreten fibrinolytischer Blutungen mit dem Alter oder Geschlecht der Patienten, dem Schweregrad oder der Dauer des erfolgten Eingriffs, der Menge des gegebenenfalls resezierten Gewebes, oder der Art der Narkose nicht in Zusammenhang zu bringen ist. Operationen, bei denen die Lunge wegen massiver Pleuraverwachsungen nur unter erheblichem Kraftaufwand freigelegt werden kann, können hinsichtlich abnormer Blutungsneigung vollkommen unauffällig verlaufen. Dagegen können Operationen an äußerlich vollkommen integer erscheinenden Lungen zu schwersten Blutungen führen. Das mechanische Gewebstrauma eines an fibrinolytischen und (oder) thromboplastischen Agentien reichen Organs spielt sicher eine große Rolle bei der Entstehung postoperativer Blutungen. Andernfalls würden diese nicht in bevorzugter Weise nach Eingriffen an ebensolchen Organen auftreten (241), (242), (298), (299). Nach unseren Erfahrungen darf jedoch das Operationstrauma und die dadurch ermöglichte Ausschwemmung von Aktivatoren in die Blutbahn nicht als die in erster Linie entscheidende Entstehungsursache der Nachblutungen angesehen werden.

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen postoperativer Blutungsneigung und Wettergeschehen feststellen, eine Beobachtung, die schon wiederholt beschrieben wurde (162), (163), (210). Die Überprüfung anhand der von Ungeheuer entwickelten (300) und von Brezowsky vervollständigten (301) Wetterphasen ergab, daß sich von 33 Nachblutungen nach Thorakotomien 32 bei biologisch ungünstigen Wetterphasen ereignet hatten. Dieser Wert ist weit überzufällig. Verteilt man die Fälle auf Warmluftadvektion, so findet man 36 der 32 auf der warmfeuchten Seite und nur 8 auf der kaltfeuchten (302). Diese Tatsache weist auf Untersuchungen Stamms hin (40). Er zeigt enge Zusammenhänge zwischen Art der Reaktion eines Organismus auf einen einwirkenden Stress und der Art des vegetativen Grundtonus des Patienten, der während des ganzen Lebens bestehen bleibt. Stamm mißt einer vegetativen Konstitutionsdiagnose, die auf Grund anamnestischer Erhebungen und klinischer Allgemeinuntersuchungen gestellt werden soll, große Bedeutung bei. Sie kann Aussagen über den zu erwartenden postoperativen Verlauf zulassen.

Unter den 350 ohne EACS operierten Patienten traten in 24 Fällen abnorm starke Nachblutungen auf. Die Blutungsneigung machte sich intraoperativ meist noch nicht bemerkbar, der Blutkonservenverbrauch blieb intraoperativ im Rahmen der Norm. Nach Schluß des Thorax begann das Blut flächenhaft aus der Brustwand zu sickern. Niemals war ein Gefäß als Blutungsquelle festzustellen. Im allgemeinen war die Blutung zum Zeitpunkt der Rethorakotomie bereits zum Stillstand gekommen. Eine 58-jährige Patientin, die wegen einer intrathorakalen Struma und hochgradiger Einflußstauung operiert wurde, erhielt postoperativ 22 Blutkonserven, starb jedoch nach einer Rethorakotomie an Verblutung. Patienten, bei denen Nachblutungen auftraten, wurden mit den gebräuchlichen Hämostyptica behandelt. In 11 Fällen war eine Rethorakotomie mit Ausräumung notwendig. Mit der Gabe von Humanfibrinogen waren wir zurückhaltend, da wie erwähnt (252) Virushepatitiden nach Verabreichung von Humanfibrinogen wiederholt beobachtet worden waren. Allerdings konnten wir diese Beobachtungen in keinem Fall bestätigen.

Largiader (245) und Mitarbeiter heben den Zusammenhang zwischen Hypoxie und gesteigerter fibrinolytischer Aktivität des Blutes hervor. Sie kommen zu der Vermutung, daß Fibrinolysesteigerungen bei Thoraxoperationen mit dem Ungenügen der früher geübten Spontan- bzw. Hand-

beatmung während der Narkose erklärt werden können. Bei den von uns untersuchten Fällen dürfte eine derartige Entstehungsursache auszuschließen sein.

Die Verträglichkeit von EACS war im allgemeinen gut, so daß im Bedarfsfall bis zu 40 g EACS pro Tag gegeben werden konnten. Gelegentlich war die zusätzliche Anwendung von Humanfibrinogen erforderlich. Als Unverträglichkeitserscheinungen traten Übelkeit bis zum Erbrechen auf, was ein Absetzen der EACS-Therapie nötig machte. Besonders signifikant war der Rückgang des postoperativen Blutkonservenverbrauchs um 56,6% (siehe Abb. 5), was für die antifibrinolytische Wirkung von EACS spricht. Die Menge des intraoperativen Blutkonservenverbrauchs resultiert aus dem unvermeidlichen Blutverlust während Operationen und zum Teil aus dem Blutverlust infolge Hyperfibrinolytinämie. Entsprechend konnte der intraoperative Blutkonservenverbrauch durchschnittlich nur um 24,1% eingeschränkt werden. Der Rückgang des Gesamtblutkonservenverbrauchs um 39,5% läßt sich in erster Linie darauf zurückführen, daß die große Mehrzahl der Patienten unter EACS-Behandlung gegenüber der Kontrollgruppe intra- und postoperativ tatsächlich geringere Blutverluste zeigte. Zu einem viel geringeren Anteil ergibt sich dagegen das günstige Ergebnis daraus, daß unter den beobachteten Kontrollfällen (ohne EACS) eine Reihe von Patienten abnorme Nachblutungen zeigten. Es scheint also, daß Hyperfibrinolytinämien, die mit einer gewissen Zunahme des Blutverlustes einhergehen, ein weit häufiger auftretendes Ereignis darstellen, als man bisher glaubte.

Der postoperative Blutkonservenverbrauch konnte bei malignen Tumoren um 61,8%, bei unspezifisch entzündlichen Lungenerkrankungen um 63,4% und bei spezifisch entzündlichen Lungenerkrankungen um 59,0% eingeschränkt werden. Bei benignen Tumoren betrug der Rückgang dagegen nur 26,6%. Diese Tatsache läßt sich damit erklären, daß maligne Tumoren, sowie spezifisch und unspezifisch entzündliche Lungenerkrankungen mit Zellzerfall einhergehen, wodurch es zur vermehrten Freisetzung von Fibrinolysegewebsaktivatoren kommt, deren Wirkung durch EACS neutralisiert wird. Benigne Tumoren zeigen dagegen ein geordnetes Wachstum, die Gelegenheit zur Absonderung abnormer Aktivormengen ist hier nicht gegeben.

Bis heute trennen sich die Meinungen über die Frage, ob die Hyperfibrinolytinsämien primär durch Einschwemmung von Fibrinolysegewebeaktivatoren entstehen, oder als teilweise Folgeerscheinung einer primären Hyperkoagulabilität, bedingt durch Freisetzung von Gewebsthrombokinase, aufzufassen seien. Daneben besteht natürlich die Möglichkeit, daß Fibrinolyse und Gerinnung durch gleiche oder ähnliche Reize gleichzeitig aktiviert werden. Wie erwähnt, gaben wir am Tag vor Lungenoperationen jeweils 10 g EACS, am Operationstag und den folgenden beiden Tagen verabreichten wir nach Bedarf bis zu 40 g EACS pro Tag. Nimmt man an, daß die Hyperfibrinolytinsämie zum Teil als Reaktion auf eine vorangegangene oder gleichzeitig ablaufende Hyperkoagulabilität aufzufassen sei, so müßte sich bei Unterbindung dieser zunächst physiologischen Reaktion durch EACS eine erhöhte Emboliegefahr bemerkbar machen. Unter den 350 mit EACS behandelten Patientin, stellten wir 5 Lungenembolien fest, von denen 4 den tödlichen Ausgang zur Folge hatten. In der Kontrollgruppe traten 3 tödliche Lungenembolien auf. Diese Zahlenunterschiede weisen auf die erhöhte Emboliegefahr hin, sie damit beweisen zu wollen, ist nicht möglich. Bei dem Versuch, die Frage zu beantworten, ob das gerinnungsfördernde oder das lytisch wirkende Prinzip den primären Vorgang darstellt, neigen wir auf Grund unserer Erfahrung in der EACS-Therapie zu der Ansicht, daß in der Lungenchirurgie die Hyperfibrinolytinsämie als primäre Quelle der abnormen Blutungsneigung aufzufassen ist.

In einem Fall eines Cerebralsklerotikers, zeigte sich bei EACS-Behandlung ein generalisiertes Exanthem, mit einer anschließenden Lähmung. EACS scheint bei Patienten, die vermehrt thrombosegefährdet sind, gefährlich zu sein. Ähnliche Vorfälle wurden von McNicol und Mitarbeitern ebenfalls beschrieben.

Zusammenfassung:

Nach einem kurzen Überblick auf die Geschichte der Fibrinolyseforschung wird eine Übersicht der Faktoren des fibrinolytischen Enzymsystems gegeben: Profibrinolysin, Fibrinolysin, die Aktivierungsmöglichkeiten von Profibrinolysin und die Inhibitoren werden in einzelnen Kapiteln behandelt.

Es werden Erläuterungen zur Physiologie der Fibrinolyse gegeben. Anschließend wird die pathologisch gesteigerte Proteolyse, ihre Auswirkungen und möglichen Entstehungsursachen behandelt. Besonderes Augenmerk wird auf die Entstehung von Blutungen bei geburtshilflich gynäkologischen Komplikationen, Operationen an Lunge und Prostata und auf Proteolysen während extrakorporaler Zirkulation gerichtet.

Die antifibrinolytische Therapie mit EACS, ihr Indikationsgebiet und Kontraindikationen werden dargestellt.

Unsere Untersuchungen berücksichtigen 700 thoraxchirurgische Operationen, 350 Patienten wurden mit EACS behandelt, die gleiche Anzahl wird als Kontrollgruppe hinsichtlich Blutkonservenverbrauch und postoperativer Komplikationen betrachtet. Der durchschnittliche Blutkonservenverbrauch ließ sich unter Verwendung von EACS intraoperativ um 24,1 und postoperativ um 56,6% reduzieren, insgesamt also um 39,5%. Die Zahl abnormer thorakaler Nachblutungen beschränkte sich von 24 auf 3, die Zahl der deshalb indizierten Rethorakotomien von 11 auf 3. Unsere Erfahrungen mit EACS werden diskutiert.

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Kugel für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit. Bei Herrn Professor Dr. Zenker möchte ich mich in gleicher Weise für die Übernahme des Referats bedanken. Des weiteren möchte ich den Kabi-Werken danken. Sie trugen zum Gelingen der Arbeit bei, indem sie mir Literaturhinweise gaben und die Drucklegung der Arbeit besorgten.

Literatur-Verzeichnis

- (1) *Morgagni, J. P.*: De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Tomus sec. 1761
- (2) *Virchow, R.*: Das Zerfallen des Faserstoffes. Ztschr. rat.Med. 5, 226 (1846)
- (3) *Denys, J. et De Marbaix, H.*: Les peptonisations provoqués par le chloroforme. Cellule 5, 197 (1889)
- (4) *Dastre, A.*: Arch. Physiol. norm. path. 25, 601 (1893)
- (5) *Nolf, P.*: De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique. Arch. intern. Physiol 3, 1 (1905)
- (6) *Nolf, P.*: Contribution à l'étude de la coagulation du sang. La fibrionolyse. Arch. intern. Physiol. 6, 306 (1908)
- (7) *Guest, M. M. and Ware, A.G.*: Science 112, 2897 (1950)
- (8) *Marx, R.*: Blut 1, 276 (1955)
- (9) *Tillet, W. S. and Garner, R. L.*: Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. exp. Med. 58, 485 (1933)
- (10) *Müllertz, St.*: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 82, 231 (1933)
- (11) *Christensen, L. R.*: Streptococcal fibrinolysis a proteolytic reaction, due to serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J. gen. Physiol. 28, 363 (1945)
- (12) *Schmitz, A.*: Über die Proteinase des Fibrins. Z. physiol. Chemie 244, 89 (1936)
- (13) *Mac Farlane, R. Y.*: Fibrinolysis following operation. Lancet 1, 10 (1937)
- (14) *Astrup, T. and Permin, P. M.*: Fibrinokinase and fibrinolytic enzymes. Nature 161, 689 (1948)
- (15) *Lewis, J. A. and Ferguson, J. H.*: Activation of profibrinolysin by serum fibrinolysokinase. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 78, 184 (1951)
- (16) *Seegers, W. H., Nieft, N. and Vandenbelt, J. M.*: Decomposition products of fibrinogen and fibrin. Arch. Biochem. Biophys. 7, 15 (1945)
- (17) *Müllertz, S.*: The plasmin activator system in human blood. Thrombose und Embolie Referatband der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie. Basel 1954, Seite 79. Schwabe, Basel 1955
- (18) *Astrup, T. and Permin, P. M.*: Fibrinolysis in the animal organism. Nature 159, 681 (1947)
- (19) *Astrup, T. and Müllertz, S.*: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys. 40, 346 (1952)
- (20) *Astrup, T.*: Fibrinolysis. Acta haemat. 7, 271 (1952)

- (21) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: Activation of human plasminogen. I. Spontaneous activation in glycerol. *J. Biol. Chem.* 233, 81 (1958)
- (22) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: Activation of human plasminogen. II. A kinetic study of activation with trypsin, urokinase and streptokinase. *J. Biol. Chem.* 233, 86 (1958)
- (23) *Shulman, S., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: Physicochemical studies on human plasminogen (profibrinolysin) and plasmin (fibrinolysin) *J. Biol. Chem.* 233, 91 (1958)
- (24) *Albondi, F. B. and Hagan, J. J.*: Stability of activator of bovine plasminogen. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 93, 414 (1956)
- (25) *Albondi, F. B. and Hagan, J. J.*: Comparison of certain properties of human plasminogen and proactivator. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 95, 195 (1957)
- (26) *Sherry, S.*: Fibrinolytic activity of streptokinase activated human plasmin. *J. Clin. Invest.* 33, 1054 (1954)
- (27) *Troll, W. and Sherry, S.*: Activation of human plasminogen by streptokinase. *J. Biol. Chem.* 213, 881 (1955)
- (28) *Blomback, B. and Blomback, M.*: Purification of human and bovine fibrinogen. *Arkiv. Kemi.* 10, 415 (1956)
- (29) *Christensen, L. R.*: Methods for measuring the activity of components of streptococcal fibrinolytic system. *J. clin. Invest.* 28, 163 (1949)
- (30) *v. Kaulla, K. N. and Shettles, L. B.*: Relationship between human seminal fluid and the fibrinolytic system. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 83, 692 (1953)
- (31) *Remmert, L. F. and Cohen, P. P.*: Partial purification and properties of a proteolytic enzyme in human serum. *J. biol. Chem.* 181, 431 (1949)
- (32) *De Leenw, N. K. M., Wright, Ch. St. and Morton, J. L.*: Proteolytic enzyme studies in irradiated rabbits. *J. Lab. Clin. Med.* 42, 592 (1953)
- (33) *Kline, D. L.*: The purification and crystallisation of plasminogen. *J. Biol. Chem.* 204, 949 (1953)
- (34) *Permin, P. M.*: Properties of the fibrinokinase — fibrinolysin system. *Nature* 160, 571 (1947)
- (35) *Ratnoff, O. D.*: Probable identity of the enzymes activated by filtrates of cultures of beta hemolytic streptococci. *J. exp. Med.* 87, 199 (1948)
- (36) *Rosemann, M.*: Über Fibrinolyse. *Biochem. Z.* 287, 26 (1936)
- (37) *Sherry, S. and Alkjaersig, N.*: Studies on the fibrinolytic enzyme of human plasma. *Thromb. Diath. haem.* 1, 264 (1957)
- (38) *Schmitz, A.*: Über die Freilegung von aktivem Trypsin aus Blutplasma Hoppe — Seylers *Z. physiol. Chem.* 250, 37 (1937)

- (39) *Müllertz, S.*: The action of plasmin on fibrin and fibrinogen in blood. *Acta physiol. Scand.* 28, 29 (1953)
- (40) *Stamm, H.*: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Karger, Basel — New York 1962
- (41) *Christensen, L. R.*: The activation of plasminogen by chloroform. *J. gen. Physiol.* 30, 149 (1946)
- (42) *Lewis, J. H., Howe, A. and Fernson, J. H.*: Thrombin formation, effects of lysin (fibrinolysin, plasmin) on prothrombin aeglobulin and tissue thrombo-plastin. *J. clin. Invest.* 28, 1507 (1949)
- (43) *Müllertz, S.*: Fibrinolytic and fibrinogenolytic methods for estimating plasmin and trypsin. *Acta physiol. Scand.* 26, 176 (1952)
- (44) *Lepow, J. H., Pillemer, L. and Ratnoff, O. D.*: Influence of calcium ions on inactivation of human complement and its components by plasmin. *J. Exp. Med.* 98, 277 (1953)
- (45) *Pillemer, L., Ratnoff, O. D., Blum, L. and Lepow, J. H.*: Inactivation of complement and its components by plasmin. *J. Exper. Med.* 97, 573 (1952)
- (46) *Mirsky, J. A., Perisutti, Y. and Davis, N. C.*: Destruction of glucagon, adrenocorticotropin and somatotropin by human blood plasma. *J. clin. Invest.* 38, 14 (1959)
- (47) *Christensen, L. R.*: Action of proteolytic enzymes on casein proteins. *Arch. Biochem. Biophys.* 53, 128 (1954)
- (48) *Kaplan, M. H.*: Nature and role of lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 57, 40 (1944)
- (49) *Kjelgaard, N. O. and Plong, J.*: Urokinase, an activator of plasminogen from human urine. II. Mechanism of plasminogen activation. *Acta Biochem. Biophys.* 24, 289 (1957)
- (50) *Kaplan, E. H.*: Action of fibrinolysin (plasmin) on proteins. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 85, 142 (1954)
- (51) *Shulman, S.*: Action of fibrinolysin on fibrinogen *Fed. Proc.* 14, 280 (1955)
- (52) *Troll, W., Sherry, S. and Wachman, J.*: The action of plasmin on synthetic substrates. *J. biol. Chem.* 208, 85 (1954)
- (53) *Ratnoff, O. D.*: Fibrinogen and fibrin as substrates for the proteolytic enzyme of plasma. *J. clin. Invest.* 32, 473 (1953)
- (54) *Ronwin, E.*: Enzymatic properties of bovine plasmin preparations: evidence of similarity to but non — identity with trypsin. *Canad. J. Biochem. Physiol.* 34, 1169 (1956)
- (55) *Sherry, S., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N.*: Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. *Physiol. Rev.* 39, 343 (1959)

- (56) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: Epsilon aminocaproic acid: an inhibitor of plasminogen activation. *J. Biol. Chem.* 234, 832 (1959)
- (57) *Fishman, J. B. and Kline, D. L.*: Isolation of partially purified human plasmin (fibrinolysin). *Pro Soc. exp. Biol. Med.* 91, 323 (1956)
- (58) *Astrup, T.*: Fibrinokinase. *Acta physiol. Scand.* 24, 267 (1951)
- (59) *Astrup, T. and Sterndorff, I.*: The plasminogen activator in animal tissue. *Acta physiol. Scand.* 36, 250 (1956)
- (60) *Deutsch, E.*: Blutgerinnungsfaktoren. Deuticke, Wien 1955
- (61) *Astrup, T. and Albrechtsen, O. K.*: Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and in human tissues *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 9, 233 (1957)
- (62) *Astrup, T.*: The biological significance of fibrinolysis. *Lancet* II, 565 (1956)
- (63) *Albrechtsen, O. K.*: Fibrinolytic activity of human tissues. *Brit. J. Haemat.* 3, 284 (1957)
- (64) *Astrup, T. and Stage, A.*: Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue. *Nature* 170, 929 (1952)
- (65) *Astrup, T.*: Fibrinolysis in the organism. *Blood* 11, 781 (1956)
- (66) *Müllertz, S.*: A plasminogen activator in spontaneously active human blood *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 82, 291 (1953)
- (67) *Müllertz, S.*: Mechanism of activation and effect of plasmin in blood. *Acta physiol. Scand.* 38, 130 (1956)
- (68) *Cliffton, E. E. and Downie, Y. R.*: Variations in proteolytic activity of serum animals including man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 73, 559 (1950)
- (69) *Müllertz, S. and Lassen, M.*: An activator system in blood indispensable for formation of plasmin by streptokinase. *Poc. Soc. exp. Biol. Med.* 82, 264 (1953)
- (70) *Geiger, W. B.*: Involvement of a complementlike factor in the activation of blood protease. *J. immunol.* 69, 597 (1952)
- (71) *Müllertz, S.*: Formation and properties of the activator of plasminogen of human and bovine plasmin. *Biochem. J.* 61, 424 (1955)
- (72) *Deutsch, E., Elsner, D. und Fischer, M.*: *Wien. Z. inn. Med.* 41, 35 (1960)
- (73) *Imhof, P., Imhof, M., Eichenberger, E. und Lauener, H.*: Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nikotinsäure. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 736 (1959)
- (74) *Astrup, T. and Sterndorff, J.*: Fibrinolysokinase activity in animal and human tissue. *Acta physiol. Scand.* 37, 40 (1956)

- (75) *Sabli, W.*: Über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im normalen menschlichen Harn. *Pflügers Arch.* 36, 209 (1885)
- (76) *Sobel, Y. W., Mohler, S. R., Jones, N. W., Dowdy, A. B. C. and Guest, M. M.*: Urokinase an activator of plasma profibrinolysin extracted from urine. *Am. Physiol.* 171, 768 (1952)
- (77) *Astrup, T. and Sterndorff, I.*: An activator of plasminogen in normal urine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 81, 675 (1952)
- (78) *Williams, J. R.*: Fibrinolytic activity of urine. *Brit. J. Exper. Path.* 32, 530 (1951)
- (79) *Smyrniotis, F. E., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: Urokinase excretion in health and its alteration in certain disease states. *Thromb. Diath. Haem.* 3, 257 (1959)
- (80) *Plong, J. and Kjelgaard, N. O.*: Urokinase an activator of plasminogen from human urine I. Isolation and properties. *Acta biochem. biophys.* 24, 282 (1957)
- (81) *Celander, D. R. and Guest, M. M.*: The biochemistry and physiology of urokinase. *Am. J. Cardiol.* 6, 409 (1960)
- (82) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: Activation of human plasminogen. II. A kinetic study of activation with trypsin, urokinase and streptokinase. *J. Biol. Chem.* 233, 86 (1958)
- (83) *Kjelgaard, N. O. and Plong, J.*: Urokinase, an activator of plasminogen from human urine. II. Mechanism of plasminogen activation. *Acta biochem. biophys.* 24, 289 (1957)
- (84) *Bjerrhuus, I.*: Fibrinolytic activity of urine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 4, 179 (1952)
- (85) *v. Kaulla, K. N. and Swan, H.*: Clotting deviations in man during cardiac by-pass. Fibrinolysis and circulating anticoagulant. *J. Thoracic. Surg.* 39, 519 (1958)
- (86) *Astrup, T. and Sterndorff, I.*: A fibrinolytic system in human milk. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 84, 605 (1953)
- (87) *Storm, O.*: Fibrinolytic activity in human tears. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 7, 55 (1955)
- (88) *v. Kaulla, K. N. and Shettles, L. B.*: Relationship between human seminal fluid and the fibrinolytic system. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 83, 692 (1953)
- (89) *Albrechtsen, O. K. and Hess — Thaysen, J.*: Fibrinolytic activity in human saliva. *Acta physiol. Scand.* 35, 138 (1955)
- (90) *Jaeger, W.*: Experimentelle Untersuchungen über Fibrinolyse im Kammerwasser. *Ber. 59. Tag dtsh. ophthalm. Ges.* S. 163 Heidelberg 1955. Bergmann, München 1956

- (91) *Albrechtsen, O. K., Storm, O. and trolle, D.*: Fibrinolytic activity in the circulating blood following amniotic fluidinfusion. *Acta haemat.* 14, 309 (1955)
- (92) *Jackson, H. D. and Mertz, E. T.*: Activation of bovine plasminogen by trypsin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86, 827 (1954)
- (93) *Jacobson, K.*: Activation of plasminogen with trypsin. *Acta chem. Scand.* 7, 430 (1953)
- (94) *Kocholaty, W., Ellis, W. W. and Jensen, H.*: Activation of plasminogen by trypsin and plasmin. *Blood* 7, 882 (1952)
- (95) *Marx, R.*: Wirkungsweise der Fibrinolytika und Antifibrinolytika. V. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, Mai 1962
- (96) *Marx, R. und Schmidt, H.*: *Ärztl. Forsch.* 5, 192 (1951)
- (97) *Tillet, W. S.*: Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci in relation to source of strains and to cultural reaction. *J. Bact.* 29, 11 (1935)
- (98) *Tillet, W. S.*: Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *Bact. Rev.* 2, 161 (1938)
- (99) *Christensen, L. R.*: Methods for measuring the activity of components of the streptococcal fibrinolytic system, and streptococcal desoxyribonuclease. *J. clin. Invest.* 28, 163 (1949)
- (100) *Fletcher, A. P. and Johnson, A. J.*: Methods employed for purification of streptokinase. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 94, 233 (1957)
- (101) *Albondi, F. B. and Hagan, J. J.*: Stability of Activator of bovine plasminogen. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 93, 414 (1956)
- (102) *Baumgarten, W., Cole, R. B., Richard, M. N. and Smith, W. E.*: Human plasmin certain aspects of the plasmin precursor and the activator precursor system. *Fed. Proc.* 17, 187 (1958)
- (103) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J. clin. Invest.* 38, 1086 (1959)
- (104) *Hagan, J. J., Albondi, F. B. and De Ronzo, E. C.*: Purification and biochemical properties of human plasminogen. *J. Biol. Chem.* 235, 1005 (1960)
- (105) *Lassen, M.*: The esterase activity of the fibrinolytic system. *Biochem. J.* 69, 360 (1958)
- (106) *Johnson, A. J. and Tillet, W. S.*: The lysis in rabbits of intravascular clots by the streptococcal fibrinolytic system (streptokinase). *J. exp. Med.* 95, 449 (1952)
- (107) *Tillet, W. S. and Johnson, A. J.*: The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. *J. clin. Invest.* 34, 169 (1955)

- (108) *Johnson, A. J., Fletcher, A. P., Mc Carty, W. R. and Tillet, W. S.*: Effects in patients of intravenous infusions of purified streptokinase. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 92, 254 (1957)
- (109) *Johnson, A. J., Fletcher, A. P., Mc Carty, W. R. and Tillet W. S.*: The intravascular use of streptokinase. *Annals N. Y. Acad. Sci* 68, 201 (1957)
- (110) *Gerheim, E. B., Ferguson, J. H., Travis, G. H., Johnston, C. L. and Boyles, P. W.*: Staplylococcal fibrinolysis. *Prov. Soc. exp. Biol. Med.* 68, 246 (1948)
- (111) *Gerheim, E. B. and Ferguson, J. H.*: Species reactivity to staphylokinase *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 71, 138 (1949)
- (112) *Clifton, E. E. and Cannawella, D. A.*: Variations in proteolytic activity of serum of animals including man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 305 (1951)
- (113) *Lewis, J. H. and Ferguson, J. H.*: Activation of dog serum profibrinolysin by staphylokinase. *Am J. Physiol.* 166, 594 (1951)
- (114) *Halse, Th.*: Fibrinolyse, Freiburg 1948.
- (115) *Ratnoff, O. D.*: Some factors controlling the rate of fibrinolysis. *J. exp. Med.* 88, 401 (1948)
- (116) *Grob, D.*: Further studies on protein, polypeptide and other inhibitors of serum proteinase, leuco — proteinase, trypsin and papain. *J. gen. physiol.* 33, 103 (1949)
- (117) *Jacobsson, K.*: Eletrophoretic demonstration of two trypsin inhibitors in human blood serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 5, 97 (1953)
- (118) *Jacobsson, K.*: Studies on trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 7, Suppl. 14, 57 (1955)
- (119) *Norman, P. S. and Mill, B. M.*: Physical properties of the two plasmin inhibitors in plasma. *J. exp. Med.* 108, 639 (1958)
- (120) *Guest, M. M., Daly, B. M., Ware, A. G. and Seegers, W. H.*: Antifibrinolysis activity in plasmas of various animal species. *J. clin. Invest.* 27, 785 (1948)
- (121) *Ratnoff, O. D., Lepow, J. H. and Pillemer, L.*: The multiplicity of plasmin inhibitors in human serum, demonstrated by the effect of primary amino compounds. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 94, 169 (1954)
- (122) *Norman, P. S.*: Effect of urea and methylamine on plasmin. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 96, 709 (1957)
- (123) *Norman, P. S.*: Inhibition of plasmin by serum or plasma. *J. exp. Med.* 108, 53 (1958)
- (124) *Johnson, Sh. A. and Schneider, Ch. L.*: The existence of antifibrinolysin activity in platelets. *Science* 117, 229 (1953)
- (125) *Stefanini, M. and Murphy, I. S.*: Human platelets as source of antifibrinolysin. *J. clin. Invest.* 35, 355 (1956)

- (126) *Marx, R.*: Proceed. of the seventh congress of the international soc. of blood transfusion. Rom 1958. Karger, Basel 1958.
- (127) *Rosemann, M.*: Über das gegenseitige Verhältnis der in Körperflüssigkeiten und Organextrakten vorkommenden, die Fibrinolyse erzeugenden und hemmenden Körper nebst einer Methode zur Trennung derselben. *Klin. Wschr.* 2, 450 (1923)
- (128) *Laskowski, M. jr. and Laskowski, M.*: Crystalline trypsin inhibitor from colostrum. *J. biol. Chem.* 190, 563 (1951)
- (129) *Laskowski, M. jr., Mars, P. H. and Laskowski, M.*: Comparison of trypsin inhibitor from colostrum with other crystalline trypsin inhibitors. *J. biol. Chem.* 198, 745 (1952)
- (130) *v. Kaulla, K. N. und Shettles, L. B.*: Beitrag zur Kenntnis des proteolytischen Fermentsystems im menschlichen Spermaplasma, Mucus cervicalis, Tubarschleimhaut und Liquor folliculli. *Klin. Wschr.* 32, 468 (1954)
- (131) *Dillard, G. H.*: The trypsin inhibitor in health and disease. *J. Lab. clin. Med.* 36, 266 (1950)
- (132) *Shulman, N. R.*: A proteolytic inhibitor with anticoagulant activity separated from human urine and plasma. *J. biol. Chem.* 213, 655 (1955)
- (133) *Kunitz, M. and Northrop, J. H.*: Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin inhibitors etc. *J. gen. Physiol.* 19, 991 (1936)
- (134) *Kazal, L. A., Spicer, D. S. and Brahinsky, R. A.*: Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas. *J. amer. chem. Soc.* 70, 3034 (1948)
- (135) *Lewis, J. H. and Ferguson, J. H.*: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood I. Inhibition of fibrinolysin. *J. clin. Invest.* 29, 486 (1950)
- (136) *Streichele, D. F. und Herschlein, H. J.*: Klinik und Therapie der durch Fibrinolyse und Fibrinogenolyse hervorgerufenen Blutungen. *Med. Welt* 3, 141 (1962)
- (137) *Marx, R., Clemente, P., Werle, E. und Appel, W.*: Zum Problem eines Antidotes in der internen Thrombotherapie mit Fibrinolytica. *Blut* 5, 367 (1959)
- (138) *Streichele, D. F. und Herschlein, H. J.*: Zur antifibrinolytischen Wirkung des Trypsin-Kallikrein-Inaktivators. *Med. Welt* 2170 (1961)
- (139) *Werle, E. und Appel, W.*: Isolierung eines natürlichen Inaktivators für Kallikrein und einige Proteinasen aus Rinderleber. *Naturw.* 45, 60 (1958)
- (140) *Marx, R., Clemente, P., Werle, E. und Appel, W.*: Über die Wirkung von Proteaseinhibitor-Präparaten (Leber- und Parotisinhibitor) auf die extra-vasale Fibrinolyse, Fibrinogenolyse und Blutgerinnungskonstanten im Menschenblut. *Blut* 9, 164 (1963)

- (141) *Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I. Induction and effects. *J. clin. Invest.* 38, 1096 (1959)
- (142) *Shulman, N. R.*: Studies on the inhibition of proteolytic enzymes by serum. *J. exp. Med.* 95, 593 (1952)
- (143) *Rosemann, M.*: Über Fibrinolyse. *Biochem. Z.* 129, 101 (1922)
- (144) *Elsner, P.*: Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt. *Fortschr. Geburtsh. Gynäk.* 6, 16 (1957)
- (145) *Kocholaty, W., Ellis, W. and Jensen, H.*: Activation of plasminogen by trypsin and plasmin. *Blood* 7, 882 (1952)
- (146) *Westphal, U., Kocholaty, W., Mac Donald, B., King, E. and Jensen, H.*: Studies in proteolytic, fibrinolytic, antitryptic and antifibrinolytic activities in blood of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75, 862 (1950)
- (147) *Cliffton, E.*: Variations in the proteolytic and antiproteolytic reactions of serum. Effect of disease, trauma, x-ray, anaphylactic shock, ACTH and cortisone. *J. Lab. clin. Med.* 39, 105 (1952)
- (148) *Ratnoff, O. D.*: Studies on proteolytic enzyme in human plasma: rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals with particular reference to hepatic disease. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 84, 29 (1949)
- (149) *Schulz, F. H. und Knobloch, H.*: Über den klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung. I. Fibrinolysebestimmung bei Krankheiten der Leber- und Gallenwege. *Münch. med. Wschr.* 96, 1226 (1954)
- (150) *Fearnley, G. R.*: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet* 270, 450 (1956)
- (151) *Ungar, G.*: Inflammation and its control. *Lancet* II, 742 (1952)
- (152) *Gray, E. J., Volkringer, E. T., Chamovitz, D. L., Kocholaty, W. F. and Jensen, H.*: Endocrine influence on the plasmin-antiplasmin inhibitor system in the blood of rats. *Endocrinology* 52, 228 (1953)
- (153) *Truelove, S. C.*: Fibrinolysis in relation to ACTH and cortisone. *Clin. Sci.* 11, 101 (1952)
- (154) *Kwan, H. C., Mac Fadzean, A. J. and Cook, J.*: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet* 270, 132 (1956)
- (155) *v. Kaulla, K. N.*: L'inactivation l'inhibiteur de ferment fibrinolytique. *Sang* 22, 720, (1951)
- (156) *v. Kaulla, K. N.*: Gibt es Wege zur therapeutischen Verwertung der Fibrinolyse. *Wien Z. inn. Med.* 33, 329 (1952)
- (157) *Fearnley, G. R. and Lackner, R.*: The fibrinolytic activity of normal blood. *Brit. J. Haemat.* 1, 189 (1955)

- (158) *Fearnley, G. R. and Tweed, J. M.*: An active fibrinolytic enzyme in plasma of normal people with observations on inhibition associated with the presence of calcium. *Clin. Sci.* 12, 81 (1953)
- (159) *Fearnley, G. R.*: A concept of natural fibrinolysis. *Lancet* I, 992 (1961)
- (160) *Bidwell, E.*: Fibrinolysis of human plasma. *Biochem. J.* 55, 497 (1953)
- (161) *Mc Farlane, R. G. and Biggs, R.*: Observations on fibrinolysis. Spontaneous activity associated with surgical operation, trauma etc. *Lancet* 2, 862 (1946)
- (162) *v. Kaulla, K. N.*: Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse. *Schweiz. med. Wschr.* 77, 313 (1947)
- (163) *Schulte, H. O.*: Akutes hämorrhagisches Syndrom mit letalem Ausgang in der Lungenchirurgie. *Thoraxchirurgie* 4, 551 (1957)
- (164) *Soulier, J. P. et Konpernik, C.*: Constance de la fibrinolyse au cours du choc acetylcholinique. *Sang* 19, 362 (1948)
- (165) *Eichenberger, E. und Schönholzer, G.*: Fibrinolyse als Form der unspezifischen Reizbeantwortung. *Verb. Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* 1956
- (166) *Fautl, P. and Simon, S. E.*: Fibrinolysis following electrically induced convulsions. *Austral. J. exp. Biol. Med.* 26, 521 (1958)
- (167) *Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davidson, C. S. and Taylor, F. H. L.*: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am. J. M. Sci.* 211, 88 (1946)
- (168) *Kwaan, H. C. and Mc Fadzean, A. J. S.*: Plasma fibrinolytic activity induced by ischaemia. *Clin. Sci.* 15, 245 (1946)
- (169) *Eichenberger, E.*: Fibrinolyse nach intravenöser Injektion bakterieller Pyrogene. *Acta neuroveg.* 9, 202 (1955)
- (170) *v. Kaulla, K. N.*: Intravenous protein — free pyrogen. A powerful fibrinolytic agent in man. *Circulation* 17, 187 (1958)
- (171) *Weisner, M., Redisch, W. and Steele, J. M.*: Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 98, 755 (1958)
- (172) *Sherry, S., Lindemeyer, R. I., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N.*: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J. clin. Invest.* 38, 810 (1959)
- (173) *Hagashi, H., Tokuda, A. and Udaka, K.*: Biochemical study of cellular antigen — antibody reaction in tissue culture. I. Activation and release of a protease. *J. exp. Med.* 112, 237 (1960)

- (174) *Eichenberger, E., Schmidhauser—Kopp, M., Hurni, H., Fricsay, M. und Westphal, O.*: Biologische Wirkung eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharids) aus *Salmonella abortus equi*. Schweiz. med. Wschr. 85, 1190 (1955)
- (175) *Deutsch, E. und Elsner, P.*: The mechanism of fibrinolysis induced by bacterial pyrogens. Thrombo. Diath. Haem. 3, 286, (1959)
- (176) *Kwaan, H. C., Lo, R. and Mc Fadzean, A.J.S.*: Production of plasma fibrinolytic activity within veins. Clin. Sci. 16, 241 (1957)
- (177) *Kwaan, H. C., Lo, R. and Mc Fadzean, A.J.S.*: Inhibition of plasma fibrinolytic activity by exercised ischaemic muscles. Clin. Sci. 17, 361 (1958)
- (178) *Kwaan, H. C., Lo, R. and Mc Fadzean, A.J.S.*: Production of plasma fibrinolytic activity in vivo by serotonin (5-hydroxytryptamine) creatinine sulphate. Clin. Sci. 16, 255 (1957)
- (179) *Astrup, T.*: Fibrinolyse. Med. Grundlagenforschung, Stuttgart, Thieme 1959, Seite 197
- (180) *Roos, J.*: Blood coagulation as a continuous process. Thromb. Diath. haem. 1, 471 (1957)
- (181) *Laki, K.*: The clotting of fibrinogen. Blood 8, 843 (1953)
- (182) *Lasch, H. G. und Roka, L.*: Zur Prothrombinbildung in der Leber. Hopp Seylers Zschr. physiol. Chemie 294, 30 (1953)
- (183) *Astrup, T.*: Neuere Untersuchungen in der Blutgerinnung und Fibrinolyse und ihren Beziehungen zur Koronarthrombose und Koronarsklerose. Probleme um die Koronarthrombose. Wien, Z. inn. Med. 39 (1958)
- (184) *Lüscher, E.*: Fibrinretraktion und Thrombocytenproteine. Helv. physiol. pharmacol. acta. 11 (1953)
- (185) *Astrup, T.*: The hemostatic balance. Thromb. Diath. haem. 2, 347 (1958)
- (186) *Chambers, R. and Zweifach, B. W.*: Intracellular cement and capillary permeability. Physiol. Rev. 27, 436 (1947)
- (187) *Sherry, S.*: Participation of fibrin in activation of fibrinolytic enzyme of plasma. J. clin. Invest. 33, 966 (1954)
- (188) *Sawyer, W. D., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: Fibrinogen and fibrin as substrates for the proteolytic enzyme of plasma. J. clin. Invest. 32, 473 (1953)
- (189) *Ratnoff, O. D.*: Effect of clotting on spontaneous activation of plasmin. J. clin. Invest. 34, 958 (1955)
- (190) *Bier, A.*: Betrachtungen über Regeneration beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. 2, 1028 (1917)

- (191) *Astrup, T., Rasmussen, J. and Amery, A.*: Fibrinolytic activity in cirrhotic liver. *Nature* 185 (1960)
- (192) *Astrup, T. and Buluk, K.*: Hemostatic mechanisms in the animal arterial wall. *Nature* 185, 541 (1960)
- (193) *Spector, W. G.*: Role of some higher peptides in inflammation. *J. Path. Bact.* 63, 93 (1951)
- (194) *Duthie, E. S. and Chain, E.*: A polypeptide responsible for some of the phenomena of acute inflammation. *Brit. J. Exper. Path.* 20, 417 (1939)
- (195) *Columbine, H. and Rydon, H. N.*: A study of the formation, properties and partial purification of leukotoxine. *Brit. J. Exper. Pathol.* 27, 33 (1946)
- (196) *Ungar, G.*: Biochemical mechanism of the allergic reaction. *Int. Arch. Allergy* 4, 285 (1953)
- (197) *Ungar, G.*: The fibrinolytic system and inflammation. *Rev. canad. Biol.* 12, 253 (1953)
- (198) *Marx, R.*: *Blut* 1, 275 (1955)
- (199) *Danielli, J. F.*: Capillary permeability and oedema in the pertused frog. *J. Physiol.* 98, 109 (1940)
- (200) *Seegers, W. H.*: Coagulation of blood. *Advanc. Enzymol.* 16, 23 (1955)
- (201) *Jensen, H.*: Dynamic concept of fibrin formation in relation to hemorrhage (capillary permeability) and to thrombosis. *Exp. Med. Surg.* 14, 189 (1956)
- (202) *Stefanini, M.*: Fibrinolysis and „fibrinolytic purpura“. *Blood* 7, 1044 (1952)
- (203) *Fletcher, A. P., Alkjaersig, N., Sherry, S.*: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic („fibrinolytic“) states. I. The significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products. *J. clin. Invest* 44, 896 (1962)
- (204) *Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.*: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic („fibrinolytic“) states. II. The significance, mechanism and consequences of defective fibrin polymerization. *J. clin. Invest.* 41, 917 (1962)
- (205) *Bang, N. N., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic („fibrinolytic“) states. III. Demonstration of abnormal clot structure by electron microscopy. *J. clin. Invest.* 41 935 (1962)
- (206) *Niewiarkowski, S., et Kowalski, E.*: Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène. *Rev. Hémat.* 13, 320 (1958)
- (207) *Triantaphyllopoulus, D. C.*: Anticoagulant effect of incubated fibrinogen. *Canad. J. Biochem.* 36, 249 (1958)

- (208) *Triantaphyllopoulos, D. C.*: Nature of the thrombin inhibiting effect of incubated fibrinogen. *Amer. J. Physiol.* 197, 575 (1959)
- (209) *Triantaphyllopoulos, D. C.*: Effect of intravenous injections of the anti-coagulant fraction of incubated fibrinogen in blood coagulation. *Canad. J. Biochem.* 38, 909 (1960)
- (210) *Soulier, J. P., Petet, P. et le Bollock, A. G.*: Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse. *Rev. Hémat.* 7, 48 (1952)
- (211) *Donaldson, V. H.*: Effect of plasmin in vitro on clotting factors in plasma. *J. Lab. clin. Med.* 56, 644 (1960)
- (212) *Coon, W. A. and Duff, I. V.*: Effect of intravenous human plasmin on the blood clotting mechanism of the dog. *J. Lab. clin. Med.* 51, 381, (1958)
- (213) *Jung, E. G. und Duckert, F.*: Wirkung von Plasmin (Fibrinolysin) auf die Gerinnungsfaktoren. *Schweiz. med. Wschr.* 44, 1239 (1960)
- (214) *Lewis, J. H., Ferguson, E. E. and Schoenfeld, C.*: Studies concerning the turnover of fibrinogen I — 131 in the dog. *J. Lab. clin. Med.* 58, 247 (1961)
- (215) *Monkhouse, F. C. and Milojevic, S.*: Changes in fibrinogen level after infusion of thrombin and thromboplastin. *Amer. J. Physiol.* 199, 1165 (1960)
- (216) *Kocholaty, W., Ellis, W. W. and Jensen, H.*: Effect of total body x — irradiation on plasmin inhibitor titer in blood of rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 80, 36 (1952)
- (217) *Cliffton, E. E.*: Physiological mechanism of fibrinolysis. *Acta haemat. Basel* 20, 76 (1958)
- (218) *Kieraus, J. R. and Jackson, D. P.*: Hemorrhagic disorders following massive whole blood transfusions. *J. A. M. A.* 159, 171 (1955)
- (219) *Stefanini, M. and Chatterjia, J. B.*: Studies on platelets; thrombocytopenic factor in normal human blood, plasma or serum. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 72, 623 (1952)
- (220) *Stefanini, M., Mednicoff, I. B., Salomon, L. and Campbell, E. W.*: Thrombocytopenia of replacement transfusions; a cause of surgical bleeding. *Abst. Clin. Res. Proc.* 2, 61 (1954)
- (221) *Käser, O.*: Das hämorrhagische Syndrom in der Geburtshilfe. *Schweiz. med. Wschr.* 86, 991 (1956)
- (222) *Lepage, F., Egyquem, A. et Petit, P.-F.*: Syndrome hémorragique mortel, postpartum, avec incoagulabilité sanguine, par fibrinolyse probable. *Rev. Hémat.* 7, 74 (1952)
- (223) *Schneider, C. L.*: Complications of late pregnancy in rabbits produced by experimental placenta trauma. *Surg. Gyn. Obst.* 90, 613 (1950)

- (224) *Weiner, A. E., Reid, D. E. and Roby, C. C.*: Incoagulable blood in severe premature separation of placenta: method of management. *Am. J. Obst. Gynec.* 66, 465 (1953)
- (225) *Kaesler, O.*: Fibrinolyse dans certains cas de décollement prématuré du placenta. *Rev. Hémat.* 7, 55 (1952)
- (226) *Sharp, A. A., Hawie, B., Biggs, R. and Mathuen, D. T.*: Defibrination syndrom in pregnancy, value of various diagnostic tests. *Lancet* 2, 1039 (1959)
- (227) *Runge, H. und Hartret, I.*: Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen. *Geburtsh. Geburtsh. Frauenheilk.* 10, 861 (1953)
- (228) *Runge, H. und Hartret, I.*: Weitere Beobachtungen über das Vorkommen schwerer Blutungen post partum als Folge von Gerinnungsstörungen. *Medizinische* 37, 1289 (1956)
- (229) *Fitzgerald, T. B. and Jackson, S. H.*: Afibrinogenaemia in obstetrics. *Lancet* 270, 412 (1956)
- (230) *Beller, F. K.*: Störungen der Blutgerinnung als geburtshilfliche Komplikation. *Dtsch. med. Wschr.* 23, 913 (1957)
- (231) *Pritchard, J. A. and Ratnoff, O. D.*: Fibrinogen and other hemostatic factors in woman with intrauterine death and delayed delivery. *Surg. Gyn. Obst.* 101, 467 (1955)
- (232) *Ratnoff, O. D. and Couley, C. L.*: Defibrinating effect of dog blood on intravenous injection of thromboplastic material. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 88, 414 (1951)
- (233) *Reid, D. E., Weiner, A. E., Roby, C. C. and Diamond, L. K.*: Maternal afibrinogenemia associated with longstanding intrauterine fetal death. *Am. J. Obst. Gynec.* 66, 500 (1953)
- (234) *Albrechtson, O. K., Storm, O. and Trolle, D.*: Fibrinolytic activity in the circulating blood following amniotic fluid infusion. *Acta haemat.* 14, 309 (1955)
- (235) *Ratnoff, O. D. and Vosburgh, G. J.*: Clotting defect in amniotic-fluid embolism. *New England J. Med.* 247, 970 (1954)
- (236) *Reid, D. E., Weiner, A. E. and Roby, C. C.*: Presumptive amniotic fluid infusion with resultant postpartum hemorrhage due to afibrinogenemia. *J. A. M. A.* 152, 227, (1953)
- (237) *Mathey, J., Daument, P., Soulier, J.-P., Bollock, A. G. et Fayet, H.*: Hémorragies graves au cours d'intervention thoraciques par incoagulabilité sanguine due à la fibrinolyse. *Mém. Acad. chir. Paris* 76, 977 (1950)
- (238) *Baumann, J.*: Incoagulabilité sanguine après lobectomie. *Rev. Hémat.* 7, 20 (1952)

- (239) *Degeeter, R. et Dumont, A.*: La fibrinolyse et les modifications de quelques facteurs au cours d'interventions de chirurgie thoracique. *Acta chir. belg.* 54, 324 (1955)
- (240) *Scott, E. V. Z., Matthews, C. E., Butterworth, Jr. and Frommeyer, D. Jr.*: Abnormal plasma proteolytic activity. *Surg. Gynec. Obst.* 99, 679 (1954)
- (241) *Penn, S. R. and Walker, J. H.*: Defective blood coagulation following pulmonary surgery. *New England J. Med.* 250, 764 (1954)
- (242) *Lincoln, A. F., Moorman, J. A. and Schultz, R. L.*: Fibrinolysis following thoracic surgery. *Surg. Gynec. Obst.* 105, 541 (1958)
- (243) *v. Kaulla, K. N. and Swan, H.*: Clotting deviations in man during cardiac by-pass. Fibrinolysis and circulating anticoagulant. *J. Thoracic. Surg.* 36, 519 (1958)
- (244) *Meyers, W. M., Burdon, K. L. and Riley, M. N.*: Proteolytic activity of whole human serum following surgery. *J. Lab. clin. Med.* 49, 377 (1957)
- (245) *Largiader, F., Amgwerd, R., Duckert, F. und v. Felten, A.*: Untersuchungen zur Frage der Fibrinolysebeeinflussung durch das operative Gewebestrauma bei Lungenoperationen. *Thoraxchirurgie* 2, 240 (1963)
- (246) *Walker, W., Lafort, E. G.*: Hemorrhage from fibrinolysis in pulmonary surgery. Report of a case with study of coagulation mechanism. *J. thorac. Surg.* 32, 548 (1956)
- (247) *Wendt, H., Perlick, E. und Seyfarth, G. H.*: Zur Blutung und Nachblutung bei der Prostektomie. *Arch. klin. Chir.* 286, 322, (1957)
- (248) *Aboulker, P., Soulier, J.-P. et Larrien, M. J.*: Syndrome hémorragique avec fibrinolyse associé au cancer de la prostate. *Presse méd.* 63, 353 (1955)
- (249) *Swan, H. T., Wood, K. F. and Owen, P.*: Dangerous bleeding associated with carcinoma of prostate. *Brit. med. J.* 1, 496 (1957)
- (250) *Tagnon, H. J., Whitmore, W. F., Shulman, P. and Kravitz, S. C.*: Significance of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of the prostate. *Cancer* 6, 63 (1953)
- (251) *Mc Nicol, G. P., Fletcher, A. P., Alkaersig, N. and Sherry, S.*: Impairment of hemostasis in the urinary tract. The role of urokinase. *J. Lab. clin. Med.* 58, 34 (1961)
- (252) *Thies, A.*: Postoperative Fibrinolyse. *Joh. Ambr. Barth, Leipzig* 1960
- (253) *Soulier, J.-P., Mathey, J., le Bolloch, A. G., Daumet, P. et Fayet, H.*: Syndromes hémorragiques mortels avec incogulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse. I Au cours des exerses pulmonaires. *Rev. hémat.* 7, 30 (1952)

- (254) *Lewis, J. H. and Ferguson, J. H.*: Studies on a proteolytic enzyme system of blood. II. Fibrinolysokinase activators for profibrinolysin. J. clin. Invest. 29, 1059 (1950)
- (255) *Bunker, J. P., Brewster, W. R. jr. and Beecher, H. K.*: Citric acid intoxication during transfusion of banked blood in man. Fed. Proc. 12, 306 (1956)
- (256) *Cliffton, E. E., Grossi, C. and Spiegel, M.*: Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism. Physiology and methods of control. Surgery 40, 37 (1956)
- (257) *Marx, R. and Borst, H.*: Störung der Blutgerinnung und Blutstillung nach extrakorporaler Zirkulation. Thoraxchirurgie 9, 75 (1961)
- (258) *Fonio, A.*: Über die fibrinolytischen Vorgänge und ihre Auswirkungen in klinischer Sicht. Medizinische 40, 1563 (1958)
- (259) *Nilsson, J. M. and Swedberg, J.*: Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using bubble oxygenator. Acta chir. Scand. 117, 49 (1959)
- (260) *Winkelmann, G. und Hiemeyer, V.*: Fibrinolyse beim extrakorporalen Kreislauf. Thoraxchirurgie 10, 580 (1962)
- (261) *Wulff, H. B., Nilsson, I. M. und Swedberg, J.*: Bekämpfung der postoperativen Blutungsgefahr bei Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine. Thoraxchirurgie 7, 140 (1959)
- (262) *Peräsalo, O., Ikkala, E. and Telivuo, L.*: Changes of the blood coagulation mechanism during extracorporeal circulation. J. cardiovasc. surg. 4, 642 (1963)
- (263) *v. Kaulla, K. N., Swan, H. und v. Kaulla, E.*: Beobachtungen an Gerinnung und Fibrinolyse während chirurgischer Eingriffe am menschlichen Herzen in Unterkühlung oder mittels extrakorporalen Kreislaufs. Klin. Wschr. 22, 1050 (1958)
- (264) *Gans, H. and Krivit, W.*: Problems in hemostasis during and after open heart surgery. J.A.M.A. 179, 145 (1962)
- (265) *Peden, J. C. and Mc Farland, T. A.*: Use of the plasma thrombin time to assess the adequacy of in-vivo neutralization of heparin. Blood 14, 1230 (1959)
- (266) *Wurzel, H. A., Kirby, Ch. K. and Spagna, P.*: Coagulation defects in open heart procedures. Am. J. Cardiol. 339 (1963)
- (267) *v. Kaulla, K. N.*: Methods for preparation of purified human thromboplastin and fibrinolysokinase from urine. Acta haemat. 16, 315, (1956)
- (268) *Pechertsdorfer, M. und Ludvik, W.*: Klinik und Therapie der Fibrinolyse in der Urologie. D. Urologie 3, 159 (1963)
- (269) *Frick, P. G.*: Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. Acta haemat. 16, 11 (1956)

- (270) *Chien, Ch.-Ch., Okamoto, U. and Okamoto, S.*: Studies on the urinary fibrinolytic activity in normal and pathologic states. *Keio J. Med.* 8, 323 (1959)
- (271) *Winkelmann, G., Schirrmeister, J. und Helms, H.*: Fibrinolyse als Blutungsursache beim metastasierenden Magencarcinom. *Klin. Wschr.* 14, 748 (1962)
- (272) *Clarke, D. G., Clifton, E. E. and Newton, B. L.*: Antiproteolytic activity of human serum with particular reference to its changes in detection of malignant neoplasia. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 69, 276 (1948)
- (273) *Girand, G., Cazal, P., Latour, H., Izran, P., Lévy, A., Barjon, P. et Ribstein, M.*: Syndrome hémorragique mortel par fibrinolyse aiguë au cours d'une leucose myéloïde. *Sang* 25, 628 (1954)
- (274) *Schulz, F. H. und Knobloch, H.*: Über den klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung III. Fibrinolysebestimmung bei Tumoren, Leukämien und Retikulosen. *Münch. med. Wschr.* 96, 1534 (1954)
- (275) *Pisciotta, A. V. and Schulz, E. J.*: Fibrinolytic purpura in acute leukemia. *Amer. J. Med.* 19, 824 (1955)
- (276) *Mikata, J., Hasegawa, M., Igarashi, T., Shirakura, N., Hoshida, M. and Toyama, K.*: Variations of plasmin in the hemorrhagic blood diseases. *Keio J. Med.* 8, 279 (1959)
- (277) *Ungar, G. and Damgaard, E.*: Fibrinolysin in thermal injury. *Fed. Proc.* 13, 155, (1954)
- (278) *Ratnoff, O.D.*: A fatal hemorrhagic state associated with excessive proteolytic activity in a patient undergoing surgery for carcinoma of the pancreas. *J. clin. Invest.* 31, 521 (1952)
- (279) *Okamoto, S.*: Plasmin and antiplasmin. Their pathologic physiology. *Keio J. Med.* 8, 211 (1959)
- (280) *Albondi, F. B., Hagan, J. J., Philips, M. and De Ronzo, E. C.*: Inhibition of plasmin, trypsin and streptokinase-activated fibrinolytic system by epsilon aminocaproic acid. *Arch. Biochem.* 82, 153 (1959)
- (281) *de Nicola, P., Soardi, F. und Gibelli, A.*: Die antifibrinolytische Wirkung der E-Aminocapronsäure. *Schweiz. med. Wschr.* 44, 125 (1960)
- (282) *Abe, T. and Sato, A.*: Reaction mechanism between epsilon-aminocaproic acid and plasmin, tissue activator and trypsin. *Keio J. Med.* 8, 219 (1959)
- (283) *Itoga, G. and Jogo, T.*: The inhibitory effect of epsilon-aminocaproic acid on the tuberculin reaction. *Keio J. Med.* 8, 299 (1959)
- (284) *Stacher, A.*: Zur Wirkung der E-Aminocapronsäure. *Wien. klin. Wschr.* 45, 771 (1962)
- (285) *Nilsson, I. M., Sjoerdsma, A. and Waldenström, J.*: Antifibrinolytic activity and metabolism of E-aminocaproic acid in man. *Lancet* 1322 (1960)

- (286) *Nilsson, I. M., Björkman, S. E. and Andersson, L.*: Clinical experiences with E-aminocaproic acid as an antifibrinolytic agent. *Acta med. Scand.* 170, 4 (1961)
- (287) *Mc Nicol G. P.*: Disordered fibrinolytic activity and its control. *Scot. med. J.* 7, 266, (1962)
- (288) *Mc Nicol G. P., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: The absorption, distribution, and excretion of E-ACA following oral or intravenous administration in man. *J. Lab. clin. Med.* 59, 15 (1962)
- (289) *Sato S., Ishabashi, G., Endo, T., Watanabe, T. and Nakajima, K.*: Clinical use of E-amino-u-caproic acid on metropathia hemorrhagica. *Keio J. Med.* 8, 267 (1959)
- (290) *Weiss, M., Samama, J. G. et Dubost, Ch.*: Effects dissociés d'un nouvel anti-fibrinolytique (acide epsilon-amino-caproïque) injecté in-vivo sur les épreuves in-vitro de fibrinolyse. *Presse méd.* 71, 1879 (1963)
- (291) *Mc Nicol, G. P., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S.*: The use of epsilon aminocaproic acid, a potent inhibitor of fibrinolytic activity in the management of post operative hematuria. *J. Urol.* 86, 829 (1961)
- (292) *Ediën, A.*: Epsilon-amino kapron syra vid akuta medicinska blödingstillstand sättryck ur Svenska Läkartidningen 60, 1 (1963)
- (293) *Yoto, Y., Murakami, K. and Aizawa, T.*: The Study on plasmin in cases with cerebral vascular lesion. *Keio J. Med.* 8, 293 (1959)
- (294) *Björkman, S. E., Laurell, C. B. and Nilsson, I. M.*: Serum proteins and fibrinolysis in polycythemia vera. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 8, 304 (1956)
- (295) *Nilsson, I. M., Skause, B. and Gydell, K.*: Fibrinolysis in boeck's sarcoid. *Acta med. Scand.* 159, 463 (1957)
- (296) *Stacher, A.*: *Wien. klin. Wschr.* 74, 733 (1962)
- (297) *Loelinger, E. A.*: *Thoraxchirurgie* 9, 84 (1961)
- (298) *Chalnot, P., Michon, P. et Lochard*: Abfibrinémie mortelle à l'occasion d'une intervention endothoracique. Problèmes pathogéniques et thérapeutiques. *Rev. Hémat.* 7, 25 (1952)
- (299) *Bergeutz, S. E. and Nilsson, I. M.*: Effect of trauma on coagulation and fibrinolysis in dogs. *Acta. chir. Scand.* 122, 21 (1961)
- (300) *Ungeheuer, H. und Neureuther, G.*: *Wetter und Mensch. Med. Welt* 27, 992 (1955)
- (301) *Brezowsky, H.*: Einfluß des Wetters auf den Organismus. 2. Sonderheft Münch. med. Wschr.: Physiologische pathophysiologische Abläufe beim Menschen in verschiedenen Klimagebieten Bayerns. Seite 2533, 2591. 102. Jahrgang (1960)
- (302) Persönliche Mitteilung: Dr. Bernet, Krankenhaus München rechts der Isar.

Lebenslauf.

Ich, Hans-Jürgen Ketnath, wurde am 17. April 1939 in Hamburg als Sohn des Senatsrates Hans Ketnath und dessen Ehefrau Gerda, geb. Weber, geboren. Im gleichen Jahr zogen wir nach Dietramszell in Oberbayern. Dort besuchte ich die Volksschule bis zur fünften Klasse. Anschließend, im Jahre 1950, siedelten wir nach München über. Hier war ich bis zum Abitur im Jahre 1959 Schüler des Wittelsbacher-Gymnasiums. Im Winter des Jahres 1959 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Hier legte ich die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1962 ab. Das Staatsexamen werde ich im Herbst des Jahres 1965 ablegen.

